



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina)
w ramach programu lekowego
Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)
Analiza weryfikacyjna**

nr OT.4231.39.2021

Data ukończenia: 10.11.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

1a(22)	interferon beta 1A à 22 µg
1a(30)	interferon beta 1A à 30 µg
1a(44)	interferon beta 1A à 44 µg
1b	interferon beta 1B
95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	zespół niedoboru odporności
AKL	analiza kliniczna
AL	alemtuzumab
AR	analiza racjonalizacyjna
ARR	roczny wskaźnik nawrotów
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDP	potwierdzona progresja niepełnosprawności
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
Cl_a	kladrybina
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DF	fumaran dimetylu
DMD	leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. Disease Modifying Drugs)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EDSS	Rozszerzona Skala Nieprawności (Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
Fin	fingolimod
GA	octan glatirameru
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
Gd+	zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)

HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
M	mediana
max	maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych
MD	różnica średnich (mean difference)
min	minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych
MRI	obrazowanie rezonansem magnetycznym (z ang. Magnetic Resonance Imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Nat	natalizumab
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NEDA	brak cech aktywności choroby
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
Ocr	okrelizumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
p1a	peginterferon beta 1A
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RES MS	postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca się ciężka postać choroby (z ang. Rapidly Evolving Severe Multiple Sclerosis)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SM	stwardnienie rozsiane (z łac. Sclerosis Multiplex)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)
SWIAD	baza świadczeń NFZ
T	teryflunomid
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
X	średnia

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	37
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	37
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	41
3.5. Refundowane technologie medyczne	43
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	44
4. Ocena analizy klinicznej	45
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	45
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	46
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	47
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	48
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	50
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	51
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	53
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	53
4.2.1.1. Badanie CLARITY + wynik EXTENSION	53
4.2.1.2. NMA Siddiqui 2018 + NMA wnioskodawcy	60
4.2.1. Informacje na podstawie innych źródeł	67
4.2.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	67

4.2.1.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	71
5.	Ocena analizy ekonomicznej	72
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	72
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	73
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	73
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	75
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	77
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	77
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	77
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	77
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	78
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	79
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	79
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	86
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	86
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	87
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	88
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	89
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	91
11.	Kluczowe informacje i wnioski	92
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	97
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	98
14.	Źródła	99
15.	Załączniki	102

1. Informacje o wniosku

6.09.2021 r.

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

PLR.4500.550.2021.14.PBO

PLR.4500.549.2021.13.PBO

PLR.4500.548.2021.13.PBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Mavenclad (kladrybina), 6 tab. à 10 mg, EAN 04054839365355,
 - Mavenclad (kladrybina), 4 tab. à 10 mg, EAN 04054839365348,
 - Mavenclad (kladrybina), 1 tab. à 10 mg, EAN 04054839365331.

Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Mavenclad 6 tab. –
- Mavenclad 4 tab. –
- Mavenclad 1 tab. –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Holandia

Wnioskodawca:

Merck sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 142B
02-305 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 6.09.2021 r., znak PLR.4500.550.2021.14.PBO, PLR.4500.549.2021.13.PBO i PLR.4500.548.2021.13.PBO (data wpływu do AOTMiT 6.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Mavenclad (kladrybina), 6 tab. à 10 mg, EAN 04054839365355,
- Mavenclad (kladrybina), 4 tab. à 10 mg, EAN 04054839365348,
- Mavenclad (kladrybina), 1 tab. à 10 mg, EAN 04054839365331.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8.10.2021 r., znak OT.4230.15.2021.MKS.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.10.2021 r. pismem znak MZ_MAV_28.10.2021_PZ.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ et al., Analiza problemu decyzyjnego. Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, wersja 1.1, Kraków 2021
- ██████████ et al., Analiza kliniczna. Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego, wersja 1.1, Kraków 2021
- ██████████ et al., Analiza ekonomiczna. Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, wersja 1.1, Kraków 2021
- ██████████ et al., Analiza wpływu na budżet. Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, wersja 1.1, Kraków 2021
- ██████████ et al., Analiza racjonalizacyjna. Mavenclad (kladrybina w tabletkach) w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności choroby, wersja 1.1, Kraków 2021

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Mavenclad, 6 tab. à 10 mg, EAN 04054839365355 • Mavenclad, 4 tab. à 10 mg, EAN 04054839365348 • Mavenclad, 1 tab. à 10 mg, EAN 04054839365331
Kod ATC	L04AA40, selektywne środki immunosupresyjne
Substancja czynna	kladrybina
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka całkowita produktu Mavenclad to 3,5 mg/kg masy ciała przez 2 lata, podawana w 1 cyklu leczenia 1,75 mg/kg na rok. Każdy cykl składa się z 2 tygodni leczenia, jednego na początku pierwszego miesiąca i jednego na początku drugiego miesiąca danego roku leczenia. Każdy tydzień leczenia trwa 4 lub 5 dni, podczas których pacjent otrzymuje 10 mg lub 20 mg (jedną lub dwie tabletki) w pojedynczej dawce dobowej, w zależności od masy ciała.</p> <p>Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie kladrybiną w roku 3. i 4. Nie badano ponownego rozpoczęcia leczenia po roku 4.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kladrybina jest nukleozydowym analogiem deoksyadenozyny. Podstawienie chloru w pierścieniu purynowym chroni kladrybinę przed rozkładem przez deaminazę adenozynową, wydłużając czas przebywania proleku kladrybiny w komórkach. Późniejsza fosforylacja kladrybiny do jej aktywnej postaci trifosforanowej, trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (Cd-ATP), zachodzi szczególnie skutecznie w limfocytach, ze względu na konstytutywnie wysoką aktywność kinazy deoksytydynowej (DCK) i względnie niską aktywność 5'-nukleotydyazy (5'-NTazy). Wysoka proporcja DCK do 5'-NTazy sprzyja gromadzeniu się Cd-ATP, przez co limfocyty są szczególnie podatne na śmierć komórek. W wyniku niższej proporcji DCK/5'-NTazy, oddziaływanie na inne komórki pochodzące ze szpiku kostnego jest mniejsze niż na limfocyty. DCK jest enzymem od którego zależy szybkość przemiany proleku kladrybiny w jej aktywną postać trifosforanową, co prowadzi do wybiórczej deplecji dzielących się i nie dzielących się limfocytów T i B.</p> <p>Pierwotny mechanizm działania Cd-ATP indukujący apoptozę ma bezpośredni i pośredni wpływ na syntezę DNA i czynność mitochondriów. W dzielących się komórkach Cd-ATP zakłóca syntezę DNA poprzez hamowanie reduktazy rybonukleotydydowej i konkuruje z trifosforanem deoksyadenozyny o włączenie do DNA przez polimerazy DNA. W komórkach spoczynkowych kladrybina powoduje jednoniciowe pęknięcia DNA, szybkie zużycie dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, deplecję ATP i śmierć komórki. Dostępne są dowody, że kladrybina może również powodować bezpośrednią apoptozę zależną i niezależną od kaspaz, poprzez uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę do cytozolu nie dzielących się komórek.</p> <p>Patologia stwardnienia rozsianego obejmuje złożony łańcuch zdarzeń, w których kluczową rolę ogywiają różne rodzaje komórek układu immunologicznego, w tym autoreaktywne limfocyty T i B. Mechanizm działania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni wyjaśniony, ale uważa się, że jej główne działanie na limfocyty B i T przerywa kaskadę zdarzeń w układzie immunologicznym mających kluczowe znaczenie w stwardnieniu rozsianym.</p> <p>Różnice w poziomach ekspresji DCK i 5'-NTazy między podtypami komórek układu immunologicznego mogą wyjaśniać różnice we wrażliwości komórek układu immunologicznego na kladrybinę. Ze względu na różne poziomy ekspresji, wpływ na komórki wrodzonego układu odpornościowego jest mniejszy niż na komórki adaptacyjnego układu immunologicznego.</p>

Źródło: ChPL Mavenclad

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.08.2017 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Mavenclad jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. multiple sclerosis, MS) o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI).
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone 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. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Źródło: ChPL Mavenclad

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2018 z dnia 24 września 2018 r.	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 1 tabletki, kod EAN: 4054839365331, • Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 4 tabletki, kod EAN: 4054839365348, • Mavenclad (kladrybina w tabletkach), 10 mg, opakowanie: 6 tabletek, kod EAN: 4054839365355, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i uważa, że cena leku powinna zostać obniżona do poziomu ceny refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>W odniesieniu do programu lekowego w monitorowaniu programu należy uwzględnić częstsze badanie morfologii krwi, np. po 2,3,6,9 i 12 miesiącach po podaniu leku.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Uwzględniając wyn ki analiz wskazujących na prawdopodobnie wyższą, w porównaniu do większości komparatorów, skuteczność kladrybiny w zakresie najważniejszych punktów końcowych (zwłaszcza rocznego wskaźnika rzutów w populacji z dużą aktywnością choroby), akceptowalny i porównywalny do komparatorów poziom bezpieczeństwa, możliwość większej personalizacji terapii poprzez zwiększenie opcji terapeutycznych, pozytywne rekomendacje kliniczne i refundacyjne w krajach o zbliżonych do Polski PKB per capita, Rada wydaje pozytywne stanowisko w sprawie objęcia wnioskowanego produktu leczniczego refundacją w ramach programu lekowego, pod warunkiem uwzględnienia uwag dotyczących programu lekowego, ceny leku i proponowanego RSS.</p> <p><u>Dodatkowa uwaga Rady</u></p> <p>Zdaniem Rady, należy rozważyć połączenie istniejących programów leczenia stwardnienia rozsianego (B.29 i B. 46) w jeden program odzwierciedlający rekomendacje europejskie. Wybór leku, przy rozpoczynaniu leczenia, albo w razie nieskuteczności terapii, powinien być oparty o aktywność choroby i prognozowane korzyści, wynikające z indywidualnych cech pacjenta.</p> <p>W przypadku utrzymania dotychczasowych programów leczenia stwardnienia rozsianego należy dążyć do weryfikacji zapisów programu lekowego B.46 w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia kladrybiną, fingolimodem i natalizumabem, szczególnie w odniesieniu do liczby zmian w sekwencji T2 oraz liczby rzutów choroby, aby kryteria włączenia odzwierciedlały aktualne rekomendacje kliniczne.</p> <p>Zapisy programu lekowego B.46 nie powinny utrudniać dostępu do leczenia natalizumabem lub fingolimodem po nieskutecznym leczeniu kladrybiną.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85/2018 z dnia 26 września 2018 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Mavenclad, clad binum, tabletki, 10 mg, 6 tabl.; Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl.; Mavenclad, clad binum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., w ramach programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)", pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p> <p>Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kladrybiny w terapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) o dużej aktywności (HDA, ang. high disease activity) przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego z obecnie stosowanymi aktywnymi komparatorami oraz porównania bezpośredniego z placebo (PBO).</p> <p>Jedynie w przypadku rocznego wskaźnika rzutów (ARR) dostępne dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego kladrybiny względem większości komparatorów. W przypadku tego punktu końcowego wyniki porównania pośredniego w populacji z dużą aktywnością choroby (HDA) wskazują na statystycznie istotną różnicę na korzyść kladrybiny (CLA) dla porównania z octanem glatirameru (GA), interferonem beta-1a 30 µg (IFN B1a 30) oraz interferonem beta-1a 44 µg (IFN B1a 44), a także fumaranem dimetylu (DMF) i teryflunomidem (TER). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania kladrybiny z natalizumabem (NAT), fingolimodem (FIN) i alemtuzumabem (ALE). Potencjalnej większej skuteczności CLA względem części komparatorów, wskazywanej przez wynik dla ARR, w większości przypadków nie można jednak potwierdzić wynikami dla pozostałych punktów końcowych, głównie ze względu na niekompletność danych, ale także ze względu na nieistotność statystyczną wyników otrzymanych w porównaniu pośrednim.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa w zakresie porównania pośredniego wykonana była dla populacji szerszej niż populacja wnioskowana. Nie wykazano w niej istotnych statystycznie różnic względem komparatorów w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem ani ciężkich zdarzeń niepożądanych (sAEs) bez uwzględnienia rzutu choroby. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku sAEs z uwzględnieniem rzutu choroby, dla porównań z IFNB1b, pegIFNB1a i DMF, różnice osiągnęły istotność statystyczną i były na niekorzyść CLA.</p> <p>Mając na uwadze wykonane porównanie pośrednie i związane z nim ograniczenia jednoznaczne wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem wszystkich komparatorów jest utrudnione. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści terapeutyczne wśród pacjentów.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej metodą CUA wskazują, że terapia CLA [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Analiza metodą CMA wykazała, że [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków NFZ od [redacted] w I [redacted] w IV roku refundacji przy uwzględnieniu proponowanego RSS. W wariantcie bez RSS wydatki płatnika publicznego wzrosną od [redacted], odpowiednio w pierwszym i ostatnim roku analizy.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczone wnioskowanie z analizy klinicznej oraz wysokie przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej, Prezes Agencji uznaje za zasadne pogłębienie zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, celem uzyskania wyższej efektywności kosztowej ocenianego preparatu.</p>

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią

autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

Klasyfikacja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w 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 6. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS	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. Według skali: 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); 1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż w jednym punkcie FS; 2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1); 2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);

Nazwa skali	Opis skali
	<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) a bo 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) a bo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) a bo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <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 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w ki ku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo 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 obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC</p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

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

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność 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 2005 oraz 2010 (modyfikacja Polmana et al.).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

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

Epidemiologia

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM¹.

Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie jest trudne do określenia, wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

Źródło: AWA Mavenclad OT.4331.18.2018

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

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy, jak również brak szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii stwardnienia rozsianego w postaci określonej jak we wnioskowanym wskazaniu w Polsce oraz danych dotyczących wykorzystania zasobów: analizowanej technologii medycznej, zidentyfikowanymi technologiami alternatywnymi oraz świadczeń opieki zdrowotnej.

Wykorzystano dane dotyczące wszystkich pacjentów włączonych do programów lekowych B.29 oraz B.46. Ze względu na fakt, iż dane są zbierane od stycznia 2014 roku przyjęto, że zarówno czas leczenia w programie jak i rok wejścia do programu będą stanowić pacjenci u których sprawozdawano produkty jednostkowe od stycznia 2014 roku. Populację analizowano pod kątem liczby nowych pacjentów w zależności od roku sprawozdawczego, liczby pacjentów leczonych w danym roku kalendarzowym, czasu trwania leczenia w ramach programu B.29, identyfikacja pacjentów, u których odnotowano dyskontynuację leczenia (brak danych dotyczących wykonywanych świadczeń lub podawania substancji czynnych od września 2020 roku). W przypadku pacjentów z dyskontynuacją leczenia identyfikowano, czy zostali włączeni i leczeni w ramach programu B.46 oraz czy i kiedy nastąpił zgon pacjenta. Określono również schematy terapeutyczne w horyzoncie rocznym oraz dalsze schematy terapeutyczne u pacjentów po dyskontynuacji. Zweryfikowano sumę kosztów płatnika publicznego ponoszonych z tytułu substancji czynnych oraz świadczeń w ramach programu oraz sumę refundacji na pacjenta zarówno całkowitą jak i związaną ze zidentyfikowanym rocznym schematem terapeutycznym. Określono również zmiany w koszcie jednostkowym substancji czynnej.

Zakres danych objętych analizą: baza SWIAD – rodzaj i nazwa wykonywanych świadczeń, nazwa produktu kontraktowego, nazwa produktu jednostkowego, data początku oraz końca wykonywania danego świadczenia, płeć pacjenta, wiek w zaokrągleniu do pełnych lat w danym roku kalendarzowym, sprawozdawana krotność produktu jednostkowego (liczba miligram, mikrogram substancji), wartość sprawozdawana (rzeczywisty koszt poniesiony przez płatnika).

Uwaga dotycząca rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika:

- Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, nie może być wyższa niż limit określony przez obwieszczenie, jednak nie jest to cena uwzględniająca zawarte instrumenty podziału ryzyka z podmiotem odpowiedzialnym. Instrumenty, które są oparte o efekt, payback, cap nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako instrumentu podziału ryzyka.

Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r. a grudniem 2020 r.

Tabela 7. Liczebność populacji włączanej do programu B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 w podziale na lata sprawozdawcze oraz płeć

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
K	5 318 69,91%	1 223 71,90%	1 256 70,25%	1 305 69,86%	1 382 68,11%	1 441 71,27%	1 045 68,84%	12 970 69,98%
M	2 289 30,09%	478 28,10%	532 29,75%	563 30,14%	647 31,89%	581 28,73%	473 31,16%	5 563 30,02%
Suma	7 607	1 701 + 22,36%	1 788 + 19,21%	1 868 + 16,83%	2 029 + 15,65%	2 022 + 13,49%	1 518 + 8,92%	18 533

odsetki wyrażone procentem w ramach wierszy z etykietami płci „K” i „M” oznaczają udział kobiet/mężczyzn w populacji włączanej do programu w danym roku

odsetki wyrażone procentem w wierszu „Suma” oznaczają przyrost roczny populacji włączanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Zidentyfikowano łącznie 18 533 pacjentów leczonych w programie B.29, którzy zostali sprawozdawani między styczniem 2014 roku a grudniem 2020 roku, spośród których 12 970 (70%) stanowiły kobiety. Jako definicję pacjenta leczonego w programie przyjęto, że jest to nowy, niewystępujący wcześniej, identyfikator z rozliczoną co najmniej jedną jednostką substancji czynnej.

W roku 2014 leczonych było 7,6 tys pacjentów, w kolejnych latach liczba pacjentów kwalifikowanych i włączanych do leczenia wykazywała trend wzrostowy, jednak procent przyrostu populacji zdecydowanie zmniejszał się w kolejnych latach, co może świadczyć o wysyceniu populacji docelowej. W roku 2015 odnotowano przyrost populacji na poziomie 22% z kolei w roku 2020 przyrost wyniósł niespełna 9%. Proporcje włączanych do programu kobiet i mężczyzn pozostawały na stałym poziomie, co przekłada się na wnioskowanie o epidemiologii stwardnienia rozsianego w Polsce, gdzie mężczyźni stanowią około 30% a kobiety około 70% pacjentów.

Pomimo trudnej sytuacji w roku 2020 związanej z epidemią koronawirusa SARS-CoV-2 nie odnotowano drastycznych zmian w funkcjonowaniu programu lekowego B.29.

Tabela 8. Liczebność populacji leczonej w ramach programu B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 w podziale na lata sprawozdawcze oraz płeć

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
K	5 318	6 126 + 15,19%	6 939 + 13,27%	7 859 + 13,26%	8 949 + 13,87%	10 039 + 12,18%	10 593 + 5,52%
M	2 289	2 567 + 12,15%	2 919 + 13,71%	3 336 + 14,29%	3 846 + 15,29%	4 224 + 9,83%	4 514 + 6,87%
Suma	7 607	8 693 + 14,28%	9 858 + 13,4%	11 195 + 13,56%	12 795 + 14,29%	14 263 + 11,47%	15 107 + 5,92%

odsetki wyrażone procentem zarówno w ramach wierszy z etykietami płci „K” i „M” jak i w wierszu „Suma” oznaczają przyrost roczny populacji leczonej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Na podstawie zebranych danych określono również tempo włączania i dyskontynuacji pacjentów. Określono, że łącznie 4 479 pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu lekowego, nie kontynuowało terapii → zostało wyłączonych z programu. Po uwzględnieniu możliwych dyskontynuacji przedstawiono wyliczenia dotyczące wzrostu populacji. Oszacowano średni odsetek przyrostu populacji w programie na poziomie 12,13% rok do roku. W roku 2020 pozostawało na leczeniu 15 107 pacjentów, z których 70% stanowiły kobiety.

Tabela 9. Charakterystyka populacji włączonej do programu lekowego B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 pod względem wieku pacjentów, w podziale na lata sprawozdawcze oraz płeć

Rok/płeć	Suma pacjentów	X ± SD (95% CI)	M	Min	Max
2014	7 607	37,84 ± 9,96 (37,62; 38,06)	37	12	71
K	5 318	38,27 ± 10,1 (38; 38,54)	38	12	69
M	2 289	36,86 ± 9,57 (36,47; 37,25)	36	13	71
2015	1 701	38,71 ± 10,25 (38,22; 39,2)	37	8	76
K	1 223	39,11 ± 10,35 (38,53; 39,69)	37	9	76
M	478	37,75 ± 9,94 (36,86; 38,64)	35	8	67
2016	1 788	39,41 ± 10,43 (38,93; 39,89)	36	9	77
K	1 256	39,88 ± 10,53 (39,3; 40,46)	36	10	77
M	532	38,29 ± 10,11 (37,43; 39,15)	34	9	68
2017	1 868	39,9 ± 10,65 (39,42; 40,38)	36	5	78

Rok/płeć	Suma pacjentów	X ± SD (95% CI)	M	Min	Max
K	1 305	40,38 ± 10,72 (39,8; 40,96)	37	5	78
M	563	38,75 ± 10,38 (37,89; 39,61)	36	10	69
2018	2 029	40,26 ± 10,81 (39,79; 40,73)	37	6	79
K	1 382	40,82 ± 10,87 (40,25; 41,39)	38	6	79
M	647	38,95 ± 10,54 (38,14; 39,76)	35	8	70
2019	2 022	40,77 ± 10,97 (40,29; 41,25)	36	7	80
K	1 441	41,28 ± 11,04 (40,71; 41,85)	36	7	80
M	581	39,57 ± 10,7 (38,7; 40,44)	35	8	71
2020	1 518	41,16 ± 11,2 (40,6; 41,72)	34	8	75
K	1 045	41,69 ± 11,28 (41,01; 42,37)	35	8	75
M	473	39,93 ± 10,92 (38,95; 40,91)	33	9	73
Suma końcowa	18 533	39,83 ± 10,7 (39,68; 39,98)	36	5	80

X – średnia; SD – odchylenie standardowe populacji; 95% CI – przedział ufności dla $\alpha=0,05$; M – mediana; min – minimalna wartość dla zadanych kryteriów danych, max – maksymalna wartość dla zadanych kryteriów danych

Wynikiem analizy danych było również uzyskanie szczegółowych informacji dotyczących charakterystyki pacjentów włączanych do programu lekowego B.29 pod względem wieku. Przyjęto, że populacja pediatryczna obejmuje pacjentów w wieku do ukończenia 17 roku życia, dla tak zdefiniowanego kryterium wykazano, że do programu włączono łącznie 412 pacjentów pediatrycznych, z uwagi na nieznaczny odsetek populacji ogólnej nie analizowano tej populacji odrębnie.

Dla średniej obliczono odchylenie standardowe oraz skonstruowano przedział ufności. Dla całkowitej populacji średni wiek pacjenta wyniósł 39,83 roku życia z odchyleniem standardowym 10,7, 95% przedział ufności zawiera się między 39,68 a 39,98. Uwagę zwraca fakt, że w każdym roku włączano nieznacznie młodszych mężczyzn o około 1,6 roku. Najmłodszym włączonym do leczenia pacjentem była 5 letnia dziewczynka leczona od 2017 roku, z kolei najstarszym włączonym pacjentem była 80 letnia kobieta leczona od 2019 roku. Mediana wieku pacjentów zawiera się w przedziale między 33 a 38 lat, nie wykazując trendu wzrostowego lub spadkowego na przestrzeni analizowanego zakresu czasu. Wiek włączanej populacji do programu wykazywał tendencję wzrostową, średnia w 2014 roku wyniosła 37,84 roku życia, 6 lat później, w 2020 roku wyniosła 41,16 r.ż.

Opis stosowanych opcji terapeutycznych – skróty techniczne

W dalszej części rozdziału będą stosowane stałe skróty dla opcji terapeutycznych, rozumianych jako nazwy produktów jednostkowych sprawozdawanych w ramach programu B.29:

- ALEMTUZUMABUM - INJ. 1 MG, dalej jako **AL**;
- DIMETHYLIS FUMARAS - P.O. 1 MG, **DF**;
- GLATIRAMERI ACETAS - INJ. 1 MG, **GA**;
- INTERFERONUM BETA 1A A 22 MCG – INJ. 1 MCG, **1a(44)** – z uwagi na dalsze zmiany produktów;
- INTERFERONUM BETA 1A A 30 MCG – INJ. 1 MCG, **1a(30)**;
- INTERFERONUM BETA 1A A 44 MCG – INJ. 1 MCG, **1a(44)**;
- INTERFERONUM BETA-1B – INJ. 1 MCG, **1b**;
- PEGINTERFERONUM BETA-1A – INJ. 1 MCG, **p1a**;
- TERIFLUNOMIDUM – P.O. 1 MG, **T**.

Refundacja

Dane dotyczące zużycia zasobów przedstawiono z różnych perspektyw – liczby zrefundowanych schematów terapeutycznych w podziale na lata sprawozdawcze, całkowitą wartość refundacji w podziale na lata, zestawienie średniego kosztu leczenia pojedynczego schematu. W celu właściwej interpretacji danych przedstawiono również analizę sytuacji refundacyjnej w postaci tabelarycznego zestawienia okresu obowiązywania decyzji administracyjnych wraz z zakresem objętych refundacją wskazań.

Tabela 10. Sytuacja refundacyjna – substancje czynne dostępne w programie B.29

	01.2014	od 07.2014	01.2015	01.2016	07.2016	05.2017	01.2018	09.2020
GA	od 12 r.ż. ≥15 pkt 1) czas trwania: 0-3 lat – 6 pkt; 3-6 lat – 4 pkt; 6-10 lat – 2 pkt; >10 lat – 1 pkt; 2) choroba: rzutowa bez ob. Ubytkowych – 5 pkt; 3) rzutów choroby: 3 i więcej – 5 pkt; 1-2 – 4 pkt; brak – 1 pkt; 4) stan neurologiczny EDSS 0-2 – 6 pkt; 2,5-4 – 5 pkt; 4,5-5 – 2 pkt; >5 – 1 pkt	≥15 pkt w przypadku leczenia IFN-b (Extavia, Rebif) → system jak poprzednio ≥10 pkt nowy system w przypadku leczenia IFN-b (Avonex, Betaferon, GA) 1) czas trwania: 0-3 lat – 6 pkt., 3-6 lat – 4 pkt., >6 lat – 2 pkt.; 2) liczba rzutów: 3 i więcej – 5 pkt., 1-2 – 4 pkt., brak w trakcie leczenia immunomodulującego (w ostatnim roku) – 3 pkt., brak – 1 pkt; 3) stan neurologiczny EDSS 0-2 – 6 pkt., 2,5-4 – 5 pkt., 4,5-5 – 2 pkt.	od 12 r.ż. ≥10 pkt system jak poprzednio (nowy)	rzut lub ognisko GD+ (12 m.) ≥10 pkt	rzut lub ognisko GD+ (12 m.) ≥10 pkt	rzut lub ognisko GD+ (12 m.) ≥10 pkt	rzut lub ognisko GD+ (12 m.) ≥10 pkt ciężarne włączane po pisemnej informacji odnośnie bezpieczeństwa	brak ograniczenia wiekowego w przypadku terapii IFN-b i GA oraz wiek >12 r.ż. w przypadku DF, p1a, T rzut lub ognisko GD+ (12 m.) EDSS od 0 do 4,5
1a(22)								
1a(30)								
1a(44)								
1b								
DF	-	-	-	-	od 18 r.ż. rzut lub ognisko GD+ (12 m.) ≥10 pkt	od 12 r.ż. rzut lub ognisko GD+ (12 m.) ≥10 pkt		
p1a	-	-	-	-		od 18 r.ż. rzut lub ognisko GD+ (12 m.) ≥10 pkt antykoncepcja	od 18 r.ż. RES antykoncepcja kobiet w okresie rozrodczym	
T	-	-	-	-	-	od 18 r.ż. rzut lub ognisko GD+ (12 m.) ≥10 pkt antykoncepcja	od 18 r.ż. RES antykoncepcja kobiet w okresie rozrodczym	
AL	-	-	-	-	-	od 18 r.ż. RES antykoncepcja	→ do B.46	

W tabeli przedstawiono dynamiczny kształt programu lekowego B.29, uwzględniono okres od stycznia 2014 roku, ze względu na posiadany zakres danych, umożliwiających analizę realizacji ocenianego programu. Uwzględniono informacje, które mogły mieć największy wpływ na populację leczoną w programie.

Podstawowym kryterium kwalifikacyjnym od 2014 roku jest rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu z wystąpieniem minimum 1 rzutu klinicznego albo pojawieniem się co najmniej 1 nowego ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją. Pierwotnie w programie uwzględniono skalę kwalifikacyjną obejmującą czas trwania choroby wyrażony w latach od rozpoznania, obecność choroby rzutowej bez objawów ubytkowych liczbę rzutów choroby w ciągu ostatniego roku oraz określenie stopnia niepełnosprawności zgodnie z punktacją EDSS. W kolejnych latach wraz ze zmianami treści programu zmiana uległa skala kwalifikująca oraz punktacja minimalna, w obecnie funkcjonującym programie zniesiono ocenę pacjenta zgodnie z przyjętą skalą na rzecz wprowadzenia kryterium EDSS 0 – 4,5 pkt.

Istotnie zmieniała się również kategoria wiekowa pacjentów, która w przypadku interferonów i octanu glatirameru została zniesiona w roku 2016, z kolei w przypadku fumaranu, pegylowanego interferonu oraz teryflunomidu początkowa dostępność ograniczona do dorosłych pacjentów została rozszerzona o pacjentów w wieku 12-18 lat. Dyskusyjnym pozostaje fakt kwalifikacji do programu lekowego dzieci w wieku poniżej 12 roku życia w roku 2015, kiedy zgodnie z zapisami programu lekowego nie było to jeszcze możliwe. Włączono wówczas chłopca w wieku 8 lat, dziewczynkę oraz dwóch chłopców w wieku 9 lat oraz dziewczynkę w wieku 11 lat, wszyscy wspomniani pacjenci otrzymywali interferon beta 1a w dawce 30 µg – produkt leczniczy Avonex. Uwagę zwraca również fakt, że w aktualnej wersji ChPL Avonex nadal widnieje informacja, że nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX u dzieci poniżej 12. Roku życia z powodu braku dostępnych danych.

Teryflunomid, fumaran dimetylu, jak również peginterferon nie są zlecane do stosowania u kobiet w ciąży lub dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone, co uzasadnia zapisy dotyczące stosowania skutecznej antykoncepcji. Należy zauważyć, że alemtuzumab dostępny był w programie B.29 do września 2020 roku, następnie został przeniesiony do programu B.46.

W celu przeanalizowania schematów terapeutycznych stosowanych przez pacjentów w horyzoncie rocznym ze zdefiniowanej bazy danych, w której zawarto się 603 156 rekordów wyodrębniono na podstawie daty wykonywania świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych substancje podawane w ciągu pojedynczego roku sprawozdawczego. Uzyskano w ten sposób 156 820 rekordów z indywidualnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi przez pacjentów w danym roku. Określono następnie w jaki sposób pacjent stosował technologię, czy była kontynuowana monoterapia, czy przejście na inną opcję terapeutyczną, czy nastąpiła dyskontynuacja leczenia w ramach programu B.29. W ten sposób zdefiniowano 79 518 rekordów zawierających informacje o schematach leczenia stosowanych przez pacjentów w ciągu pojedynczego roku.

Ze względu na architekturę danych oraz interpretację kliniczną nie podejmowano próby identyfikacji schematu w ujęciu pacjenta – stosowanie niemal wszystkich możliwych opcji terapeutycznych przez jednego pacjenta w różnej sekwencji mogłoby utrudnić w istotny sposób interpretację wyników. Mając na uwadze powyższe dane przedstawiono w ujęciu rocznym, dla całkowitej grupy pacjentów.

Tabela 11. Schematy leczenia stosowane u pacjentów w ramach programu B.29 na przestrzeni lat 2014-2020

Schemat	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
1a(30)	1 444	1 902	2 000	1 687	1 490	1 337	1 226	11 086
1a(30)→1a(44)	9	6	3	1	2	1	-	22
1a(30)→1b	13	21	11	2	2	1	1	51
1a(30)→AL	-	-	-	1	-	-	-	1
1a(30)→DF	-	-	131	236	154	120	85	726
1a(30)→GA	60	71	60	37	21	9	9	267
1a(30)→p1a	-	-	47	36	16	8	1	108

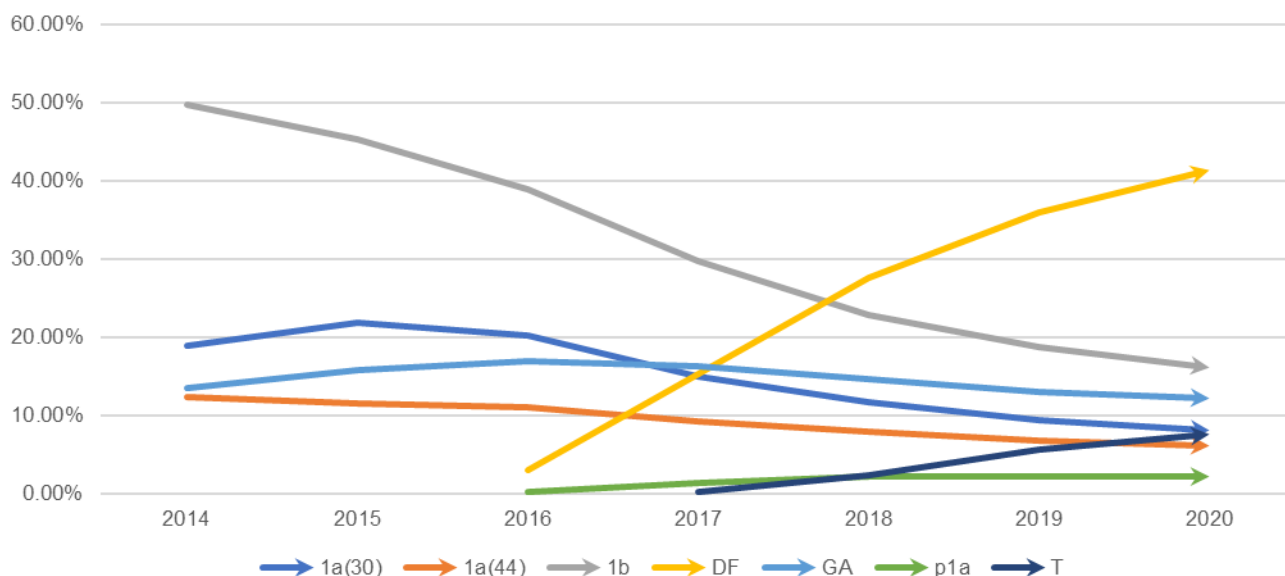
Schemat	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
1a(30)→T	-	-	-	9	34	38	27	108
1a(44)	946	1 007	1 091	1 037	1 023	967	926	6 997
1a(44)→1a(30)	15	20	15	9	4	1	2	66
1a(44)→1b	7	6	4	2	-	-	-	19
1a(44)→AL	-	-	-	1	1	-	-	2
1a(44)→DF	-	-	49	87	81	79	68	364
1a(44)→GA	42	48	38	38	19	19	11	215
1a(44)→p1a	-	-	5	17	10	4	1	37
1a(44)→T	-	-	-	7	29	22	28	86
1b	3 782	3 941	3 845	3 335	2 935	2 672	2 451	22 961
1b→1a(30)	83	91	57	34	16	9	4	294
1b→1a(44)	5	10	3	4	10	1	1	34
1b→AL	-	-	-	3	-	-	-	3
1b→DF	-	-	170	353	244	200	121	1 088
1b→GA	147	160	146	119	43	26	17	658
1b→p1a	-	-	16	43	27	11	7	104
1b→T	-	-	-	10	87	72	61	230
AL	-	-	-	4	31	46	18	99
DF	-	-	301	1 711	3 531	5 136	6 254	16 933
DF→1a(30)	-	-	-	11	11	10	18	50
DF→1a(44)	-	-	-	1	7	8	15	31
DF→1b	-	-	1	3	7	11	12	34
DF→AL	-	-	-	-	8	4	-	12
DF→GA	-	-	2	32	56	55	51	196
DF→p1a	-	-	-	4	16	10	2	32
DF→T	-	-	-	13	54	57	85	209
GA	1 031	1 373	1 669	1 822	1 884	1 855	1 856	11 490
GA→1a(30)	12	26	15	7	8	6	3	77
GA→1a(44)	2	4	10	1	3	5	4	29
GA→1b	9	7	14	7	4	3	7	51

Schemat	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
GA→AL	-	-	-	1	4	-	-	5
GA→DF	-	-	122	225	204	150	114	815
GA→p1a	-	-	-	4	7	3	1	15
GA→T	-	-	-	11	55	72	40	178
p1a	-	-	32	162	274	318	342	1 128
p1a→1a(30)	-	-	-	8	3	5	-	16
p1a→1a(44)	-	-	-	1	1	1	-	3
p1a→AL	-	-	-	-	-	1	-	1
p1a→DF	-	-	1	18	29	30	17	95
p1a→GA	-	-	-	13	6	9	6	34
p1a→T	-	-	-	3	15	15	6	39
T	-	-	-	24	311	808	1 151	2 294
T→1a(30)	-	-	-	-	-	2	1	3
T→1a(44)	-	-	-	-	1	3	1	5
T→1b	-	-	-	-	-	1	2	3
T→DF	-	-	-	-	9	32	44	85
T→GA	-	-	-	1	7	9	9	26
T→p1a	-	-	-	-	1	1	1	3
Suma końcowa	7 607	8 693	9 858	11 195	12 795	14 263	15 107	79 518

Łącznie zidentyfikowano 55 schematów, które zostały wykorzystane u pacjentów w programie B.29 w ciągu pojedynczego roku sprawozdawczego. Występuje duże zróżnicowanie w częstości występowania schematów leczenia wśród pacjentów. Najczęściej występującym była monoterapia interferonem beta-1b, wykorzystana łącznie u 28,9% pacjentów lat terapii, drugą w kolejności była monoterapia fumaranem dimetylu – 21,29% pacjentów lat terapii, następnymi w kolejności były octan glatirameru (14,45%) oraz interferon beta – 1a w dawce 30 µg (13,94%).

Zaobserwowano trendy zmian polegających na malejącym udziale 1a(30), 1a(44), 1b, GA, na rzecz rosnących udziałów T, p1a oraz przede wszystkim DF. W 2014 roku udział leczenia pacjentów wyłącznie interferonem beta-1b wyniósł 49,72%, interferony beta 1a były stosowane łącznie w przypadku 31,4%, 13,55% dotyczyło octanu glatirameru, jednocześnie u 5,3% odnotowywano dwie opcje terapeutyczne stosowane w ciągu roku. Sytuacja w 2020 roku w porównaniu z 2014 była inna przede wszystkim ze względu na podwojenie opcji terapeutycznych dostępnych do zastosowania. Dominujący udział odnotowano dla fumaranu dimetylu (41,4%), interferon beta-1b był drugą wśród preferencji klinicystów (16,22%), następnie octan glatirameru (12,29%). Z podobnym udziałem były 1a(30) – 8,12%, teryflunomid – 7,62% oraz 1a(44) – 6,13%. Najmniejsze udziały wśród pacjentów odnotowywane są dla monoterapii pegylowanym interferonem beta-1a – 2,26%. Analiza przebiegu i kierunku trendów rozpowszechnienia wykazała również, że wzrasta częstość przejścia z leczenia fumaranem na interferony, jak również przejść na teryflunomid 1a(44)→T, DF→T, maleją natomiast udziały

wszystkich pozostałych schematów na rzecz częstszego wykorzystania DF oraz T, na względnie stałym poziomie rozpowszechnienia, wynoszącym około 0,5% utrzymuje się schemat 1a(44)→DF.



Rysunek 1. Analiza udziałów głównych opcji terapeutycznych (schematy monoterapii w ciągu roku) dostępnych w programie B.29 na przestrzeni lat 2014-2020

Wyróżniającym na tle technologii medycznych dostępnych do leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym jest szybkie zdobycie dominującego udziału przez fumaran dimetylu. Udział stosowania octanu glatirameru pozostaje na względnie stałym poziomie.

W celu przedstawienia całkowitej wartości refundacji w podziale na lata przeprowadzono agregację danych z poziomu pacjenta na sumy wartości sprawozdawanych. Weryfikacja poprawności wprowadzonych danych przez NFZ wykazała liczne błędy i nieprawidłowości wynikające najprawdopodobniej z błędnej interpretacji systemu → wpisywanie krotności jako 1 mg zamiast 40 320 mg w przypadku stosowania fumaranu dimetylu przekłada się na błędną wartość sprawozdawaną, inne przyczyny mogły wynikać najprawdopodobniej z omyłek edytorskich → wpisanie wartości 0,360 zamiast 360. Analitycy Agencji stoją na stanowisku, że błędy mogą nie mieć dużego wpływu na wnioskowanie dotyczące wpływu na budżet płatnika, a ich rozproszenie między pacjentami nie sugeruje celowych działań po stronie administracji. W związku z ilością zidentyfikowanych nieprawidłowości wymagających ustaleń na poziomie pacjenta oraz porozumienia z NFZ, w raporcie przedstawiono dane w sposób taki jak w sprawozdaniu NFZ. Z powodu ustawowych ograniczeń czasowych na sporządzenie Analizy Weryfikacyjnej Agencji wyjaśnienia związane z kwestiami finansowo-księgowymi zostaną podjęte w innym trybie.

Tabela 12. Suma kwoty refundacji z tytułu substancji czynnych w programie B.29 w podziale na rok i płeć na przestrzeni lat 2014-2015

Lata sprawozdawcze	Płeć		Suma końcowa
	K	M	
2014	127 336 221,29 zł	55 534 642,93 zł	182 870 864,22 zł
2015	148 255 934,60 zł	62 747 240,09 zł	211 003 174,70 zł
2016	157 755 996,76 zł	67 162 638,16 zł	224 918 634,92 zł
2017	176 277 356,99 zł	75 551 002,31 zł	251 828 359,30 zł
2018	197 864 934,20 zł	84 665 342,71 zł	282 530 276,91 zł
2019	215 140 505,97 zł	92 987 592,40 zł	308 128 098,37 zł

Lata sprawozdawcze	Płeć		Suma końcowa
	K	M	
2020	224 074 124,56 zł	97 841 254,12 zł	321 915 378,68 zł
Suma końcowa	1 246 705 074,38 zł	536 489 712,71 zł	1 783 194 787,09 zł

Obciążenie budżetu płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych z tytułu refundacji substancji czynnych w programie lekowym B.29 wynosi kilkaset milionów rocznie. Z roku na rok obciążenie zwiększa się średnio o około 10%, największy przyrost roczny odnotowano dla porównania sumy refundacji w roku 2015 w stosunku do 2014 – 15,38%, dla porównania ostatnich dwóch lat odnotowano zmianę w wysokości 4,47% przyrostu. Analizując dane ze względu na płeć pacjentów odnotowano identyczny stosunek udziału w refundacji jak w przypadku danych demograficznych pacjentów → 70/30. Wyliczono całkowite obciążenie w przeliczeniu na sumę refundacji u pojedynczego pacjenta, średnia wartość w populacji wyniosła 96 214,04 ± 62 804,80 zł (95% CI: 95 309,83; 97 118,25 [zł]). Minimalną odnotowaną wartością było 345,33 zł, był to koszt podania 900 µg interferonu beta 1b, dnia 24.01.2014 r., nie odnotowano przejścia pacjenta do leczenia w ramach programu lekowego B.46. Maksymalną wartością była suma refundacji pacjentki w wieku 44 lat obserwowanej w bazie od 2014 roku, której wartość wyniosła 2 095 463,18 zł, głównie za sprawą nieprawidłowego zaraportowania 9 000 µg interferonu beta 1b, dnia 14.10.2015 r., którego wartość sprawozdano jako 1 951 949,25 zł, pomimo że w danym ośrodku wartość przetargu na jednostkę 1b w 2015 roku wynosiła 0,43 zł.

Postępując zgodnie z przedstawioną wyżej metodologią dla wyodrębnienia rocznych schematów terapeutycznych stosowanych u pacjentów w programie B.29 przeprowadzono również odpowiednią agregację wartości sprawozdawanych, w celu oszacowania średniego kosztu leczenia dla pojedynczego schematu. Dane zostały przedstawione również dla zobrazowania trendu zmian dla średniego kosztu stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych wraz z upływem lat i wydawaniem kolejnych decyzji administracyjnych.

Tabela 13. Średnie koszty ponoszone przez płatnika publicznego na refundację zidentyfikowanych rocznych schematów leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.29 na przestrzeni lat 2014-2020

Schemat	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Średnia końcowa
1a(30)	25 836,06 zł	26 715,93 zł	25 364,23 zł	23 507,88 zł	23 191,48 zł	23 112,37 zł	23 342,97 zł	24 587,97 zł
1a(30)→1a(44)	33 540,60 zł	30 708,91 zł	31 445,16 zł	26 154,22 zł	27 702,12 zł	27 099,78 zł	-	31 323,30 zł
1a(30)→1b	24 100,26 zł	24 020,57 zł	25 896,13 zł	27 022,26 zł	19 939,06 zł	25 577,89 zł	26 336,99 zł	24 479,02 zł
1a(30)→AL	-	-	-	76 277,92 zł	-	-	-	76 277,92 zł
1a(30)→DF	-	-	28 294,26 zł	25 213,52 zł	24 377,89 zł	24 377,79 zł	24 613,17 zł	25 383,73 zł
1a(30)→GA	30 045,94 zł	29 575,52 zł	26 130,37 zł	23 235,09 zł	23 095,68 zł	17 921,23 zł	14 827,19 zł	26 628,78 zł
1a(30)→p1a	-	-	26 276,34 zł	23 329,76 zł	24 996,19 zł	24 368,57 zł	23 123,41 zł	24 933,99 zł
1a(30)→T	-	-	-	23 258,07 zł	22 410,73 zł	23 003,92 zł	23 423,69 zł	22 943,30 zł
1a(44)	26 759,92 zł	27 463,17 zł	27 347,64 zł	27 687,50 zł	28 407,93 zł	29 194,04 zł	28 376,38 zł	27 881,52 zł
1a(44)→1a(30)	25 630,54 zł	29 769,16 zł	27 802,18 zł	23 236,25 zł	24 603,06 zł	22 895,83 zł	27 305,66 zł	26 998,78 zł
1a(44)→1b	20 538,88 zł	24 242,78 zł	20 476,72 zł	23 769,28 zł	-	-	-	22 035,49 zł
1a(44)→AL	-	-	-	55 475,10 zł	64 617,86 zł	-	-	60 046,48 zł
1a(44)→DF	-	-	29 392,41 zł	27 440,90 zł	26 529,29 zł	26 854,38 zł	26 423,77 zł	27 183,44 zł
1a(44)→GA	26 550,72 zł	29 390,43 zł	26 019,12 zł	23 869,04 zł	25 063,18 zł	20 021,01 zł	15 390,22 zł	25 337,27 zł

Schemat	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Średnia końcowa
1a(44)→p1a	-	-	26 011,50 zł	25 697,40 zł	28 241,32 zł	27 136,13 zł	25 325,26 zł	26 572,87 zł
1a(44)→T	-	-	-	27 045,54 zł	25 187,16 zł	25 891,32 zł	26 099,07 zł	25 815,46 zł
1b	21 507,26 zł	21 206,94 zł	21 249,26 zł	21 511,43 zł	21 570,34 zł	21 990,12 zł	23 228,15 zł	21 661,07 zł
1b→1a(30)	25 259,66 zł	25 957,23 zł	25 148,97 zł	23 527,65 zł	21 934,09 zł	23 023,12 zł	25 865,66 zł	25 012,61 zł
1b→1a(44)	27 723,96 zł	25 623,18 zł	24 654,13 zł	27 177,23 zł	25 048,75 zł	30 649,33 zł	25 658,21 zł	26 009,35 zł
1b→AL	-	-	-	78 117,98 zł	-	-	-	78 117,98 zł
1b→DF	-	-	22 500,25 zł	23 884,72 zł	23 404,49 zł	23 509,65 zł	24 119,30 zł	23 517,84 zł
1b→GA	27 139,45 zł	24 287,56 zł	23 005,39 zł	21 552,02 zł	21 464,78 zł	18 901,32 zł	14 870,51 zł	23 504,87 zł
1b→p1a	-	-	22 952,55 zł	22 920,05 zł	23 876,92 zł	23 870,35 zł	23 824,57 zł	23 334,86 zł
1b→T	-	-	-	23 038,60 zł	21 893,32 zł	21 806,05 zł	22 491,99 zł	22 074,57 zł
AL	-	-	-	31 140,88 zł	71 316,86 zł	68 525,36 zł	54 187,68 zł	65 282,13 zł
DF	-	-	7 494,01 zł	21 327,10 zł	20 930,87 zł	21 771,74 zł	22 884,03 zł	21 708,48 zł
DF→1a(30)	-	-	-	19 717,69 zł	22 275,11 zł	15 904,94 zł	20 802,46 zł	19 908,29 zł
DF→1a(44)	-	-	-	28 739,41 zł	18 365,54 zł	25 818,51 zł	25 002,53 zł	23 834,97 zł
DF→1b	-	-	9 048,15 zł	17 556,96 zł	16 413,39 zł	22 231,19 zł	24 363,33 zł	20 985,76 zł
DF→AL	-	-	-	-	72 677,80 zł	104 816,52 zł	-	83 390,70 zł
DF→GA	-	-	5 753,72 zł	21 625,19 zł	20 447,17 zł	16 261,59 zł	14 763,17 zł	17 836,04 zł
DF→p1a	-	-	-	20 343,45 zł	20 388,81 zł	16 943,95 zł	17 054,98 zł	19 098,26 zł
DF→T	-	-	-	20 738,31 zł	22 378,68 zł	19 945,70 zł	21 162,77 zł	21 118,60 zł
GA	27 143,79 zł	26 609,40 zł	22 249,86 zł	20 706,08 zł	20 075,84 zł	14 584,31 zł	7 813,15 zł	19 039,12 zł
GA→1a(30)	27 836,65 zł	27 671,32 zł	25 827,01 zł	21 092,76 zł	24 269,81 zł	17 995,24 zł	14 813,54 zł	25 131,42 zł
GA→1a(44)	41 006,19 zł	29 881,00 zł	29 541,09 zł	25 151,29 zł	28 008,36 zł	24 563,03 zł	17 977,01 zł	27 615,41 zł
GA→1b	24 553,13 zł	19 908,80 zł	22 167,68 zł	21 784,58 zł	22 169,22 zł	19 496,00 zł	18 764,64 zł	21 601,90 zł
GA→AL	-	-	-	77 015,52 zł	72 481,40 zł	-	-	73 388,22 zł
GA→DF	-	-	24 899,68 zł	24 174,06 zł	22 804,37 zł	21 119,29 zł	17 199,06 zł	22 401,97 zł
GA→p1a	-	-	-	17 013,21 zł	23 230,32 zł	18 461,24 zł	8 703,59 zł	19 650,16 zł
GA→T	-	-	-	21 405,47 zł	22 174,97 zł	20 361,38 zł	16 614,24 zł	20 144,23 zł
p1a	-	-	5 989,47 zł	19 821,04 zł	21 701,23 zł	22 459,89 zł	23 149,03 zł	21 638,32 zł
p1a→1a(30)	-	-	-	23 658,26 zł	20 753,27 zł	20 505,96 zł	-	22 128,48 zł
p1a→1a(44)	-	-	-	23 417,40 zł	9 739,92 zł	30 968,75 zł	-	21 375,36 zł

Schemat	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Średnia końcowa
p1a→AL	-	-	-	-	-	117 474,43 zł	-	117 474,43 zł
p1a→DF	-	-	11 624,63 zł	23 006,27 zł	22 655,51 zł	23 580,98 zł	23 837,77 zł	23 109,67 zł
p1a→GA	-	-	-	18 648,69 zł	20 317,35 zł	16 407,65 zł	14 565,44 zł	17 629,37 zł
p1a→T	-	-	-	24 985,44 zł	22 981,00 zł	24 387,91 zł	22 902,09 zł	23 664,17 zł
T	-	-	-	5 165,36 zł	14 991,67 zł	19 435,40 zł	21 435,30 zł	19 687,10 zł
T→1a(30)	-	-	-	-	-	24 000,29 zł	19 507,70 zł	22 502,76 zł
T→1a(44)	-	-	-	-	8 854,80 zł	13 950,41 zł	20 799,81 zł	14 301,17 zł
T→1b	-	-	-	-	-	18 513,27 zł	18 749,18 zł	18 670,54 zł
T→DF	-	-	-	-	19 939,70 zł	22 336,43 zł	23 063,64 zł	22 459,10 zł
T→GA	-	-	-	7 490,35 zł	18 260,66 zł	18 306,93 zł	14 244,63 zł	16 472,27 zł
T→p1a	-	-	-	-	21 200,47 zł	23 175,15 zł	22 245,90 zł	22 207,17 zł
Średnia końcowa	24 039,81 zł	24 272,77 zł	22 815,85 zł	22 494,72 zł	22 081,30 zł	21 603,32 zł	21 309,02 zł	22 425,05 zł

Analiza sum refundacji ze względu na stosowane schematy terapeutyczne wykazała, że leczenie stwardnienia rozsianego niezależnie od doboru ścieżek terapeutycznych jest zbliżony, poza alemtuzumabem. Wykazano, że najbardziej kosztowne schematy były związane ze stosowaniem alemtuzumabu, średni koszt stosowania monoterapii AL wyniósł 65 282,13 zł, bardziej kosztowne były schematy związane z przejściem z innych opcji terapeutycznych: GA – 73 388,22 zł; 1a(30) – 76 277,92 zł; 1b – 78 117,98 zł; DF – 83 390,70 zł; p1a – 117 474,43 zł. Wyjątkiem byli pacjenci stosujący 1a(44), u których średni koszt w przypadku przejścia na AL wyniósł 60 046,48 zł.

Odnotowano, że od 2014 r. do 2020 r. szacowano średni roczny koszt leczenia pacjenta w programie wykazuje trend spadkowy. Dla wszystkich zidentyfikowanych 79 518 pacjentolat terapii średni koszt wyniósł 22 425,05 zł, z odchyleniem standardowym 10 586,28 zł, skonstruowany 95% przedział ufności zawarł się między 22 351,47 zł, a 22 498,63 zł. Zawężając oszacowania na 2020 rok uzyskano średnią na poziomie **21 309,02 ± 7 882,83 zł** (95% CI: 21 183,32 zł; 21 434,72 zł).

W związku z uzyskaną bazą danych na poziomie indywidualnych danych pacjentów oszacowano również średni koszt jednostki każdej z technologii medycznych. Jednocześnie należy mieć na uwadze zidentyfikowane przez analityków Agencji ograniczenia związane z danymi przekazanymi przez NFZ.

Tabela 14. Średni koszt jednostkowy substancji czynnych stosowanych w ramach programu lekowego B.29 na przestrzeni lat 2014-2020

Etykiety wierszy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ALEMTUZUMABUM – INJ. 1 MG				905,21 zł	1 246,06 zł	1 559,40 zł	1 505,21 zł
DIMETHYLIS FUMARAS – P.O. 1 MG			0,21 zł	0,17 zł	0,15 zł	0,15 zł	0,15 zł
GLATIRAMERI ACETAS – INJ. 1 MG	4,55 zł	4,45 zł	4,05 zł	3,86 zł	3,65 zł	2,63 zł	1,36 zł
INTERFERONUM BETA 1A A 22 MCG – INJ. 1 MCG	4,75 zł	7,70 zł					
INTERFERONUM BETA 1A A 30 MCG – INJ. 1 MCG	21,21 zł	20,90 zł	18,70 zł	16,66 zł	16,25 zł	15,83 zł	15,69 zł
INTERFERONUM BETA 1A A 44 MCG – INJ. 1 MCG	5,06 zł	4,95 zł	4,90 zł	4,78 zł	4,75 zł	4,74 zł	4,61 zł

Etykiety wierszy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
INTERFERONUM BETA-1B – INJ. 1 MCG	0,48 zł	0,45 zł	0,44 zł	0,44 zł	0,43 zł	0,44 zł	0,45 zł
PEGINTERFERONUM BETA-1A – INJ. 1 MCG			9,90 zł	8,45 zł	8,14 zł	7,90 zł	7,83 zł
TERIFLUNOMIDUM – P.O. 1 MG				4,85 zł	4,86 zł	4,67 zł	4,59 zł

Wykazano, że jednostkowe koszty wszystkich opcji terapeutycznych zmniejszały się w porównaniu rok do roku, jedyną technologią, w przypadku której koszt jednostkowy utrzymuje się na zbliżonym poziomie jest interferon beta-1b. Koszty jednostkowe wykazują znaczne zróżnicowanie, które nie przekłada się jednak na rzeczywiste koszty leczenia pacjentów.

Czas leczenia pacjentów

Czas leczenia pacjentów w ramach programu B.29 został określony jako różnica pomiędzy datą pierwszego świadczenia lekowego a ostatniego zidentyfikowanego w bazie. Zidentyfikowano 358 pacjentów, u których zostało sprawozdane wyłącznie pojedyncze świadczenie, rozumiane jako jedno podanie jednej z dostępnych opcji terapeutycznych w danym roku. Dla tych pacjentów przyjęto czas leczenia w programie jako wartość „1”. Pozostali pacjenci otrzymali co najmniej dwa świadczenia, rozumiane jako podanie substancji czynnej w programie. Uzyskaną w powyższy sposób liczbę dni przeliczono na liczbę lat przyjmując, że przeciętny rok ma 365,25 dnia.

Tabela 15. Czas leczenia pacjentów w ramach programu B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 w podziale na rok kwalifikacji (włączenia) oraz kategorię dyskontynuacji

Rok	Liczba pacjentów		Średnia – lata leczenia		Suma pacjentów	Średnia ogółem
	0	1	0	1		
2014	5 138	2 469	6,73	3,03	7 607	5,53
2015	1 204	497	5,35	2,48	1 701	4,51
2016	1 354	434	4,33	2,11	1 788	3,79
2017	1 470	398	3,39	1,77	1 868	3,04
2018	1 658	371	2,38	1,27	2 029	2,17
2019	1 783	239	1,39	0,70	2 022	1,31
2020	1 447	71	0,38	0,25	1 518	0,37
Suma/średnia	14 054	4 479	4,19	2,46	18 533	3,77

Biorąc pod uwagę przyjętą metodologię określania dyskontynuacji leczenia pacjentów określono, że różnica między długością czasu leczenia w programie wynosi około 1,65 roku. Oszacowano, że średni czas leczenia dla całkowitej populacji pacjentów wyniósł $3,77 \pm 2,37$ roku (95% CI: 3,74; 3,8). Zaobserwowano, że mimo coraz większej populacji leczonych pacjentów liczba pacjentów, u których odnotowuje się dyskontynuację zmniejsza się, co jednoznacznie wskazuje na długoterminową skuteczność leczenia stosowanymi schematami terapeutycznymi w ramach programu B.29. Na maksymalny okres obserwacji wynoszący łącznie 7 pełnych lat kalendarzowych, pacjenci obserwowani od stycznia 2014 roku mieli średni czas leczenia wynoszący 6,73 roku.

Dalsze losy pacjentów z dyskontynuacją

Wszystkich 4 479 pacjentów, u których odnotowano dyskontynuację leczenia w ramach programu B.29 poddano analizie w bazie zawierającej wszystkie dane dotyczące pacjentów leczonych w ramach programu B.46. Zidentyfikowanych pacjentów opisano następnie schematem technologii stosowanych u tych pacjentów, schematy identyfikowano jako wszystkie technologie zastosowane.

Zaznaczono również fakt ponownej kwalifikacji do programu B.29 jeżeli było to konieczne. Traktowano również, że pacjent z dyskontynuacją to pacjent, który mimo niespełnienia kryteriów opisanych w części metodologii zliczania pacjentów z dyskontynuacją w oparciu o datę końcową świadczeń, rozumianych jako podanie substancji czynnej w ramach programu B.29, ale również pacjent, który przeszedł do B.46 a następnie w późniejszym okresie ponownie został włączony do programu B.29.

Tabela 16. Rozpowszechnienie zidentyfikowanych schematów terapeutycznych u pacjentów, u których odnotowano dyskontynuację leczenia w ramach programu B.29 na przestrzeni lat 2014-2020

Schemat terapeutyczny	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
B.29→Fin→B.29	14					1		15
B.29→Fin→B.29→Fin	1	2						3
B.29→Fin→B.29→Nat	1							1
B.29→Fin→B.29→Nat→Ocr→Nat	1							1
B.29→Fin→B.29→Ocr	2							2
B.29→Nat→B.29	1							1
Cla	16	4	3	11	9	2	4	49
Fin	454	64	50	36	20	7		631
Fin→B.29	1		1		3	2		7
Fin→B.29→Fin		1	1		1	1		4
Fin→B.29→Fin→B.29				1	1	1		3
Fin→B.29→Nat				1		1		2
Fin→Cla	12	1	2		1	1		17
Fin→Nat	7		1					8
Fin→Nat→B.29						1		1
Fin→Nat→Fin	4	2						6
Fin→Nat→Fin→Nat	11	2	1					14
Fin→Ocr	12	4	4	1	1			22
Fin→Ocr→Fin	9	2	1	3				15
Fin→Ocr→Fin→Ocr	1							1
Nat→B.29→Nat					1			1
Nat	195	53	35	33	24	18	4	362
Nat→B.29				1	1			2
Nat→B.29→Fin	1							1
Nat→B.29→Nat→B.29				1	1			2
Nat→Cla	2		3			1		6

Schemat terapeutyczny	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
Nat→Fin	14	1	2					17
Nat→Fin→Cla		1						1
Nat→Fin→Nat			1					1
Nat→Fin→Nat→Fin→B.29→Nat	1							1
Nat→Fin→Ocr→Fin	1							1
Nat→Ocr	2		1		2			5
Nat→Ocr→Nat	4		3	1	1	1		10
Ocr	40	16	11	10	18	15	1	111
Ocr→Fin			1					1
Suma końcowa	807	153	121	99	84	52	9	1 325

W tabeli przedstawiono liczbę pacjentów stosujących jeden ze zidentyfikowanych schematów terapeutycznych, lata w kolumnach oznaczają rok sprawozdawczy w którym został zidentyfikowany pacjent po raz pierwszy, innymi słowy jest to rok początku obserwacji pacjenta w bazie. Nie jest tożsamy z rokiem przejścia do leczenia w programie B.46. Wykazano, że wśród osób, u których odnotowano dyskontynuację leczenia w ramach programu B.29, 29,58% pacjentów zostało zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu B.46. Najczęściej stosowanym schematem terapeutycznym było stosowanie fingolimodu, w następnej kolejności natalizumabu oraz okrelizumabu. Na kladrybinę w tabletkach łącznie przeszło 49 pacjentów, stanowiących 3,70%. Łącznie 172 pacjentów stosowało więcej niż jedną technologię medyczną, z których większość stosowała fingolimod, następnie z powodu nieskuteczności lub wystąpienia innych działań niepożądanych stosowano inną opcję terapeutyczną dostępną w ramach programu.

Wśród pacjentów z kolejną dyskontynuacją, czyli zaprzestaniem występowania rekordu pacjenta zarówno w bazie z programem B.29 jak i B.46

Charakterystyka świadczeń nielekowych sprawozdawanych w programie B.29 oraz B.46

Liczba pacjentów korzystających ze świadczeń została określona zgodnie z metodologią przyjętą do zliczania pacjentów korzystających z substancji czynnych. Przedstawiono sumy pacjentów, rodzaje świadczeń oraz kwotę refundacji poniesionej przez płatnika z tytułu finansowania świadczeń.

Tabela 17. Liczba pacjentów korzystających ze świadczeń udzielanych w ramach programu lekowego B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 z podziałem na lata sprawozdawcze oraz płeć pacjentów

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
K	815	181	315	496	7 841	1 795	1 710	13 153
M	397	70	148	225	3 304	720	782	5 646
Suma końcowa	1 212	251	463	721	11 145	2 515	2 492	18 799

Zidentyfikowano łącznie 18 799 pacjentów, rozumianych jako indywidualny, niepowtarzalny, unikatowy numer identyfikacyjny. W porównaniu do liczby pacjentów korzystających ze świadczeń, rozumianych jako substancje czynne, czyli pacjentów rzeczywiście leczonych w ramach programu B.29 (18 533) jest wyższa o 266. Rozłożenie stopnia obciążenia systemu względem włączania pacjentów do programu lekowego wykazuje niejednorodność, co do której nie znaleziono uzasadnienia, w roku 2018 włączono 11 145 pacjentów, u których rozliczono co najmniej jedno świadczenie, wartość ta nie koresponduje z ilością nowych pacjentów zidentyfikowanych jako nowo włączonych do leczenia. Demograficzny udział pacjentów ze względu na płeć

pozostał tożsamy ze stosunkiem pacjentów leczonych w ramach programu lekowego → stosunek kobiet do mężczyzn 70/30.

Tabela 18. Suma refundacji z tytułu finansowania świadczeń udzielanych w ramach programu lekowego B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 z podziałem na lata sprawozdawcze oraz płeć pacjentów

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
K	11 723 745,82 zł	13 617 725,80 zł	15 087 635,65 zł	17 373 524,29 zł	20 089 123,59 zł	23 601 386,23 zł	27 129 787,94 zł	128 622 929,31
M	5 111 982,83 zł	5 815 670,18 zł	6 441 314,46 zł	7 436 888,58 zł	8 658 039,93 zł	10 069 819,26 zł	11 508 849,79 zł	55 042 565,05 zł
S.	16 835 728,65 zł	19 433 395,99 zł	21 528 950,11 zł	24 810 412,87 zł	28 747 163,52 zł	33 671 205,49 zł	38 638 637,72 zł	183 665 494,35

Suma refundacji świadczeń była korespondująca z danymi dotyczącymi sprawozdawania substancji czynnych. Łączna wartość była około 10-cio krotnie niższa niż suma refundacji z tytułu finansowania substancji czynnych u pacjentów, co wskazuje że główny ciężar dla budżetu dotyczy produktów leczniczych. Średnia roczna kwota na pacjenta była na względnie stałym poziomie i dla okresu obejmującym lata 2014-2020 wyniosła 2 277,65 zł. Zawężając oszacowania na 2020 rok uzyskano średnią na poziomie **2 514,88 zł** z odchyleniem standardowym 997,86 zł, 95% przedział ufności zawarł się między 2 499,10 zł, a 2 530,66 zł.

Mając na uwadze uzyskane dane dotyczące finansowania leczenia stwardnienia rozsianego ze środków publicznych na pojedynczego pacjenta, który był leczony w programie B.29, dla 2020 roku uzyskano średnią w wysokości 21 309,02 zł z tytułu leków, 2 514,88 zł z tytułu świadczeń nielekowych. Łączne obciążenie budżetu płatnika leczeniem w ramach B.29 wyniosło **23 823,90 zł** na pacjenta.

Tabela 19. Liczba, suma refundacji oraz średnia wartość jednostkowa świadczeń udzielanych w ramach programu lekowego B.29 na przestrzeni lat 2014-2020 z podziałem na lata sprawozdawcze

Rok/ liczba/ suma ref./ średnia	Diagnostyka	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Hospitalizacja	Hospitalizacja u dzieci	Wizyta 1x/3m AOS	Wizyta AOS	Suma końcowa
2014							
Liczba świadczeń	27 603	7 588	348	45	-	59 452	95 036
Suma ref.	6 766 017,79 zł	3 545 595,00 zł	304 735,50 zł	57 710,00 zł	-	6 161 670,36 zł	16 835 728,65 zł
Średnia wartość	245,12 zł	467,26 zł	875,68 zł	1 282,44 zł	-	103,64 zł	177,15 zł
2015							
Liczba świadczeń	35 028	8 480	347	63	-	67 100	111 018
Suma ref.	8 078 021,57 zł	3 963 825,00 zł	350 041,50 zł	87 600,00 zł	-	6 953 907,92 zł	19 433 395,99 zł
Średnia wartość	230,62 zł	467,43 zł	1 008,77 zł	1 390,48 zł	-	103,63 zł	175,05 zł
2016							
Liczba świadczeń	46 675	8 963	440	74	-	73 234	129 386
Suma ref.	9 261 098,65 zł	4 190 229,00 zł	380 047,50 zł	109 100,00 zł	-	7 588 474,96 zł	21 528 950,11 zł
Średnia wartość	198,42 zł	467,50 zł	863,74 zł	1 474,32 zł	-	103,62 zł	166,39 zł

Rok/ liczba/ suma ref./ średnia	Diagnostyka	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Hospitalizacja	Hospitalizacja u dzieci	Wizyta 1x/3m AOS	Wizyta AOS	Suma końcowa
2017							
Liczba świadczeń	57 661	10 227	448	64	-	81 319	149 719
Suma ref.	10 931 949,56 zł	4 864 057,92 zł	373 171,50 zł	84 553,40 zł	-	8 556 680,48 zł	24 810 412,87 zł
Średnia wartość	189,59 zł	475,61 zł	832,97 zł	1 321,15 zł	-	105,22 zł	165,71 zł
2018							
Liczba świadczeń	64 809	12 400	502	101	-	88 346	166 158
Suma ref.	12 460 417,11 zł	6 038 447,01 zł	549 353,13 zł	138 228,48 zł	-	9 560 717,80 zł	28 747 163,52 zł
Średnia wartość	192,26 zł	486,97 zł	1 094,33 zł	1 368,60 zł	-	108,22 zł	173,01 zł
2019							
Liczba świadczeń	66 910	8 997	533	87	8 604	87 359	172 490
Suma ref.	15 959 318,57 zł	4 516 080,19 zł	549 018,92 zł	107 403,88 zł	2 855 683,27 zł	9 683 700,66 zł	33 671 205,49 zł
Średnia wartość	238,52 zł	501,95 zł	1 030,05 zł	1 234,53 zł	331,90 zł	110,85 zł	195,21 zł
2020							
Liczba świadczeń	55 375	5 718	291	90	35 290	37 735	134 499
Suma ref.	18 821 683,42 zł	2 913 996,57 zł	215 579,34 zł	125 032,96 zł	12 282 481,31 zł	4 279 864,14 zł	38 638 637,72 zł
Średnia wartość	339,89 zł	509,62 zł	740,82 zł	1 389,26 zł	348,04 zł	113,42 zł	287,28 zł
Suma świadczeń	354 061	62 373	2 909	524	43 894	494 545	958 306
Suma ref.	82 278 506,67 zł	30 032 230,69 zł	2 721 947,38 zł	709 628,72 zł	15 138 164,58 zł	52 785 016,32 zł	183 665 494,35
Średnia ogółem	232,39 zł	481,49 zł	935,70 zł	1 354,25 zł	344,88 zł	106,73 zł	191,66 zł

W tabeli przedstawiono liczbę wraz z kwotą refundacji świadczeń wykonywanych w programie B.29. Struktura wykorzystania zasobów zmieniała się wraz z wprowadzeniem w 2019 r. wizyt ambulatoryjnych wykonywanych raz na trzy miesiące w związku z programem lekowym. W roku 2020 najbardziej obciążającym świadczeniem była diagnostyka, której łącznie wykonano ponad 55 tys. za łączną kwotę prawie 19 mln zł, odnotowano najwyższą średnią wartość świadczeń diagnostycznych w wysokości 339,89 zł. Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym (zarówno świadczenie podstawowe jak i świadczenie wizyta raz na trzy miesiące) zostało sprawozdane łącznie 73 tys. razy na łączną kwotę 16,5 mln zł. Odsetek hospitalizacji pacjentów był najniższy dla analizowanego okresu czasu.

Tabela 20. Liczba pacjentów korzystających ze świadczeń udzielanych w ramach programu lekowego B.46 na przestrzeni lat 2014-2020 z podziałem na lata sprawozdawcze oraz płeć pacjentów

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
K	72	61	41	392	102	516	434	1 618
M	36	28	27	225	51	241	252	860
Suma końcowa	108	89	68	617	153	757	686	2 478

W ramach programu B.46 łącznie zidentyfikowano 2 478 pacjentów (8 329 pacjentolat terapii), z których 1 325 zostało włączonych po dyskontynuacji leczenia w programie B.29. Struktura demograficzna pozostała na zbliżonym poziomie, stosunek kobiet do mężczyzn wyniósł 65/35, średni wiek włączanych pacjentów wyniósł 38,53 roku życia. Liczba włączanych pacjentów wykazywała zróżnicowaną dynamikę, najwięcej pacjentów zostało włączonych w 2020 roku, jednak dane te różnią się w porównaniu do pacjentów korzystających ze świadczeń lekowych.

Tabela 21. Suma refundacji z tytułu finansowania świadczeń udzielanych w ramach programu lekowego B.46 na przestrzeni lat 2014-2020 z podziałem na lata sprawozdawcze oraz płeć pacjentów

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma końcowa
K	1 064 375,96 zł	1 564 172,95 zł	2 152 935,07 zł	2 593 051,03 zł	2 925 101,38 zł	3 508 422,68 zł	3 947 007,92 zł	17 755 066,99 zł
M	500 554,75 zł	824 474,57 zł	1 087 448,11 zł	1 283 955,84 zł	1 479 114,33 zł	1 792 271,83 zł	2 030 396,93 zł	8 998 216,35 zł
S.	1 564 930,71 zł	2 388 647,52 zł	3 240 383,18 zł	3 877 006,87 zł	4 404 215,71 zł	5 300 694,51 zł	5 977 404,84 zł	26 753 283,34 zł

Łączna suma refundacji świadczeń na pacjenta rozliczonych w ramach programu B.46 wykazywała trend wzrostowy. Średnia roczna kwota na pacjenta była na względnie stałym poziomie i dla okresu obejmującym lata 2014-2020 wyniosła 3 212,06 zł. Zawężając oszacowania na 2020 rok uzyskano średnią na poziomie **3 136,10 zł** ± 2 048,15 zł (95% CI: 3 044,15; 3 228,05).

Mając na uwadze uzyskane dane dotyczące finansowania leczenia stwardnienia rozsianego ze środków publicznych na pojedynczego pacjenta, który był leczony w programie B.46, dla 2020 roku uzyskano średnią w wysokości 52 474,48 ± 19 396,60 zł (95% CI: 51 598,39; 53 350,57) z tytułu leków, 3 136,10 zł z tytułu świadczeń nielekowych. Łączne obciążenie budżetu płatnika leczeniem w ramach B.46 wyniosło **55 610,58 zł** na pacjenta.

Tabela 22. Liczba, suma refundacji oraz średnia wartość jednostkowa świadczeń udzielanych w ramach programu lekowego B.46 na przestrzeni lat 2014-2020 z podziałem na lata sprawozdawcze

Rok/ liczba/ suma ref./ średnia	Diagnostyka	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Hospitalizacja	Hospitalizacja u dzieci	Wizyta 1x/3m AOS	Wizyta AOS	Suma końcowa
2014							
Liczba świadczeń	1 736	1 525	159	-	-	3 062	6 482
Suma ref.	400 339,71 zł	709 335,00 zł	140 418,00 zł	-	-	314 838,00 zł	1 564 930,71 zł
Średnia wartość	230,61 zł	465,14 zł	883,13 zł	-	-	102,82 zł	241,43 zł

Rok/ liczba/ suma ref./ średnia	Diagnostyka	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Hospitalizacja	Hospitalizacja u dzieci	Wizyta 1x/3m AOS	Wizyta AOS	Suma końcowa
2015							
Liczba świadczeń	2 876	2 533	175	-	-	4 572	10 156
Suma ref.	582 291,52 zł	1 178 388,00 zł	157 644,00 zł	-	-	470 324,00 zł	2 388 647,52 zł
Średnia wartość	202,47 zł	465,21 zł	900,82 zł	-	-	102,87 zł	235,20 zł
2016							
Liczba świadczeń	4 997	3 523	273	-	-	5 389	14 182
Suma ref.	787 328,18 zł	1 641 105,00 zł	257 292,00 zł	-	-	554 658,00 zł	3 240 383,18 zł
Średnia wartość	157,56 zł	465,83 zł	942,46 zł	-	-	102,92 zł	228,49 zł
2017							
Liczba świadczeń	6 258	4 095	314	4	-	6 079	16 750
Suma ref.	1 027 163,33 zł	1 939 661,60 zł	271 203,00 zł	2 640,14 zł	-	636 338,80 zł	3 877 006,87 zł
Średnia wartość	164,14 zł	473,67 zł	863,70 zł	660,03 zł	-	104,68 zł	231,46 zł
2018							
Liczba świadczeń	7 239	4 694	253	4	-	6 206	18 396
Suma ref.	1 196 001,36 zł	2 282 263,28 zł	253 503,24 zł	5 332,29 zł	-	667 115,53 zł	4 404 215,71 zł
Średnia wartość	165,22 zł	486,21 zł	1 001,99 zł	1 333,07 zł	-	107,50 zł	239,41 zł
2019							
Liczba świadczeń	8 230	5 398	305	13	427	5 931	20 304
Suma ref.	1 599 209,93 zł	2 623 331,54 zł	293 784,19 zł	12 243,71 zł	133 470,62 zł	638 654,52 zł	5 300 694,51 zł
Średnia wartość	194,31 zł	194,31 zł	194,31 zł	194,31 zł	194,31 zł	194,31 zł	194,31 zł
2020							
Liczba świadczeń	8 026	5 353	354	38	1 802	3 699	19 272
Suma ref.	1 987 205,07 zł	2 602 725,46 zł	372 107,17 zł	37 207,04 zł	581 662,85 zł	396 497,25 zł	5 977 404,84 zł
Średnia wartość	247,60 zł	486,22 zł	1 051,15 zł	979,13 zł	322,79 zł	107,19 zł	310,16 zł

Rok/ liczba/ suma ref./ średnia	Diagnostyka	Hospitalizacja w trybie jednodniowym	Hospitalizacja	Hospitalizacja u dzieci	Wizyta 1x/3m AOS	Wizyta AOS	Suma końcowa
Suma świadczeń	39 362	27 121	1 833	59	2 229	34 938	105 542
Suma ref.	7 579 539,10 zł	12 976 809,88 zł	1 745 951,62 zł	57 423,18 zł	715 133,47 zł	3 678 426,10 zł	26 753 283,34 zł
Średnia ogółem	192,56 zł	478,48 zł	952,51 zł	973,27 zł	320,83 zł	105,28 zł	253,48 zł

W odróżnieniu od danych z programu lekowego B.29, w którym wpływ na budżet ciążył głównie na diagnostyce, w programie B.46 największe obciążenie stanowią hospitalizacje, których w 2020 r. rozliczono 5 353 w trybie jednodniowym, 354 świadczeń co najmniej 3-dniowych oraz 38 hospitalizacji u dzieci na łączną kwotę ponad 3 mln zł. Koszty diagnostyki wyniosły prawie 2 mln zł, a wizyty ambulatoryjne około miliona zł.

Łączne wydatki z tytułu finansowania świadczeń w ramach programu B.29 i B.46

Jak wykazano w analizie, średnie koszty roczne leczenia pojedynczego pacjenta w 2020 roku wyniosły 23 823,90 zł w programie B.29 oraz 55 610,58 zł w programie B.46. Łączne obciążenie budżetu płatnika publicznego z tytułu leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, rozumianym jako pacjentów w programie B.29 oraz B.46 w ubiegłym roku wyniosło **465 340 858,49 zł**.

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 23. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla aHUS

RRSM	prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik KK w dz. neurologii	dr n. med. Marta Nowakowska-Kotas dolnośląska KW w dz. neurologii	dr n. med. Bożena Adamkiewicz łódzka KW w dz. neurologii	prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii
Obecna liczba chorych w Polsce	chorzy na SM w Polsce: 55 540, postać rzutowo-remisyjną: 33 500 W programie B.29 leczonych jest 15 800 pacjentów, w programie B.46 1 800	stwardnienie rozsiane, 60% - 80% chorych na SM ma postać rzutowo-remisyjną	40 tys 46 119 chorych na SM	w Polsce jest około 30 000 pacjentów z postacią RRMS
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	wszyscy chorzy 2 620 liczba nowych włączeń do B.29: 2 000/rok		4,1/100 tys./rok 1 565 przypadków na rok	1 300 – 2 000
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	1 rok refundacji: 150-180, a w drugim roku 230-250; uważam że większość pacjentów będzie pochodziła z puli wcześniej leczonych pacjentów z aktywną chorobą (leczonych lekami o niższej aktywności i skuteczności), z której kladrybina w tabletkach przejmie 10% W ramach B.29 10-15% pacjentów ma chorobę aktywną tzn. 1 rzut plus co najmniej zmiana w T1 lub co najmniej 2 nowe zmiany w T2 oraz 5% to pacjenci z dwoma rzutami w poprzedzającym roku		70% to RRSM 5% to postać agresywna	10-15% nowo włączonych do leczenia w programie B.29

RRSM	prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik KK w dz. neurologii	dr n. med. Marta Nowakowska-Kotas dolnośląska KW w dz. neurologii	dr n. med. Bożena Adamkiewicz łódzka KW w dz. neurologii	prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii
	niezależnie od zmian w MRI; dodatkowo ok. 15 osób (10% ze 150) to osoby nowo włączane do program, które mają dwa rzuty w poprzedzającym roku i nie były leczone			
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Multiple sclerosis incidence and prevalence in Poland, data from administrative health claim, Wnuk i wsp. Multiple Sclerosis and Related Disorder 2021 NFZ		Potemkowski 2020 Dane NFZ 2019 Broła 2016 szacunki własne	Dane NFZ Broła W i wsp. BMC Neurol. 2016 Aug 11;16(1):134. Broła W i wsp. Mult Scler Relat Disord. 2019 May 21;33:33-38.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Z uwagi na podobieństwo problemu decyzyjnego do rozpatrywanego w ramach raportu OT.4332.17.2018, również dotyczącego oceny kladrybiny w postaci doustnej, w dniu 04.11.2021 r. przeprowadzono przegląd aktualizacyjny wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stwardnienia rozsianego. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych, najbardziej aktualnych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2016 (Polska) Konflikt interesów: bd.	<p>Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS)</p> <p>Zapobieganie rozwojowi niepełnosprawności chorego to główny cel leczenia SM i z tego powodu należy je rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania.</p> <p>Leczenie modyfikujące zaleca się u chorych z aktywną postacią SM. Wiele danych wskazuje na to, że terapia jest najskuteczniejsza w pierwszych latach choroby, zanim dojdzie do utrwalonej niepełnosprawności. Leczenie powinni prowadzić lekarze z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem klinicznym w dziedzinie SM. Decyzje dotyczące leczenia muszą uwzględniać preferencje pacjenta.</p> <p>Leki modyfikujące 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. Alemtuzumab jest kwalifikowany jako lek I linii przez Europejską Agencję Leków oraz jako lek III linii przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków.</p> <p>Leczenie rozpoczyna się od leków pierwszego wyboru, pozostawiając leki drugiej linii dla chorych, u których</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>choroba ma aktywny przebieg mimo terapii lekami pierwszej linii lub u których aktywność choroby jest znaczna od samego początku (RES).</p> <p>Leki te cechują odmienny mechanizm działania i inna skuteczność kliniczna w hamowaniu postępu niepełnosprawności, przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa (...).</p> <p>Wymagane jest monitorowanie chorych, zwłaszcza pod kątem występowania reakcji skórnych powstających po licznych iniekcjach. W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFNβ1a i IFNβ1b oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy.</p> <p>Teryflunomid i fumaran dimetylu są lekami stosowanymi p.o., co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM (...). U chorych, u których występuje jedynie aktywność radiologiczna choroby mimo zastosowanego leczenia, należy rozważyć zmianę leku w obrębie leków pierwszej linii (...). Wykonywanie badania MRI u chorych na SM zaleca się co 12 miesięcy w celu monitorowania postępu choroby, zwłaszcza w pierwszych latach jej trwania, oraz skuteczności stosowanego leczenia immunomodulującego.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zmianę 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 (p.o. w dawce 0,5 mg/dobę), natalizumab (i.v. w dawce 300 mg co 4 tygodnie), alemtuzumab (w dawce 12 mg/dobę przez 5 dni, a następnie, po 12 miesiącach, w tej samej dawce przez 3 dni) oraz mitoksantron (i.v. w dawce 12 mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m² powierzchni ciała).</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 zmianę leku na inny lek II linii. W praktyce klinicznej jako lek II linii jest też stosowany alemtuzumab. Alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby.</p> <p>W leczeniu chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM można stosować mitoksantron, podawany i.v. w dawce 12mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140mg/m². Dotychczas brakuje dowodów jednoznacznie wskazujących na możliwość zapobiegania konwersji postaci rzutowo-remisyjnej SM do wtórnie postępującej, choć nieliczne badania wskazują na jej opóźnienie.</p> <p>W rekomendacji nie odniesiono się do leczenia kladrybiną (wytyczne z 2016 roku).</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów:</i> bd.</p>	<p>Leczenie SM – NICE zaleca stosowanie następujących DMD (oprócz rekomendacji NICE z lat 2007 - 2021 uwzględniono informacje pochodzące bezpośrednio ze strony internetowej nice.org.uk):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab, w leczeniu wysoko aktywnej RRMS, u osób pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia co najmniej 1 terapią DMD lub RES RRSM definiowaną poprzez 2 lub więcej rzuty w ciągu roku, z 1 lub więcej zmianą Gd(+) w MRI albo znaczącym wzrostem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI; • Peginterferon beta-1a, w leczeniu RRMS; • Interferon beta-1a, w leczeniu RRMS; • Interferon beta-1b, w leczeniu RRMS, pod warunkiem że u pacjenta wystąpiły 2 lub więcej rzutów w trakcie dwóch lat lub w SPMS z rzutami; • Kladrybina, w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRMS, u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> – z szybko rozwijającą się, ciężką (RES) postacią SM, która charakteryzuje się co najmniej: 2 rzutami w poprzednim roku i 1 zmianą Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub – z RRMS, którzy nie odpowiedzieli na terapię lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMD). Brak odpowiedzi zdefiniowano jako 1 rzut w poprzednim roku i dowody na aktywność choroby w badaniu MRI; • Fumaran dimetylu, w leczeniu aktywnej postaci RRMS (definiowaną poprzez 2 klinicznie znaczące rzuty w poprzednich dwóch latach), u pacjentów, którzy nie mają postaci wysoce aktywnej lub postaci szybko postępującej, ciężkiej (RES) RRMS; • Fingolimod, w leczeniu wysoce aktywnej postaci RRSM, u dorosłych jeżeli wystąpiła niezmienniona lub większa liczba rzutów lub trwają rzuty ciężkie w porównaniu z poprzednim rokiem, pomimo leczenia interferonem beta; • Octan glatirameru, w leczeniu RRMS; • Natalizumab, w leczeniu RES RRMS, która jest definiowana jako 2 lub więcej rzutów prowadzących do niepełnosprawności w trakcie roku i 1 lub więcej zmian Gd (+) w MRI lub znaczący wzrost liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z poprzednim badaniem MRI;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Okrelizumab, w leczeniu PPMS oraz RRMS z aktywną chorobą, tylko gdy stosowanie alemtuzumabu jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie; Ofatumumab, w leczeniu RRMS wśród dorosłych z aktywną postacią definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych; Siponimod, w leczeniu SPMS, z aktywnością choroby (potwierdzoną występowaniem nawrotów lub cechami aktywności zapalnej w badaniach obrazowych); Teryflunomid, w leczeniu aktywnej postaci RRMS definiowaną poprzez 2 klinicznie znaczące rzuty w poprzednich dwóch latach, tylko u pacjentów, którzy nie mają postaci wysoce aktywnej lub postaci szybko postępującej, ciężkiej (RES) RRMS. <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>MSC 2019 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 1 wytycznych)</i></p>	<p>Wytyczne stosowania DMD w stwardnieniu rozсіяnym</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia za pomocą DMD</p> <ul style="list-style-type: none"> jak najszybciej po rozpoznaniu postępującej postaci SM, niezależnie od wieku chorego. Postępujące SM obejmuje: zespół izolowany klinicznie (CIS), tj. osoby z pierwszym zdarzeniem klinicznym i cechami MRI zgodne z SM, postać rzutowo-remisyjną (RRMS), postać aktywne wtórnie postępującą (SPMS) z klinicznymi nawrotami lub aktywnością zapalną w MRI. u osób z postacią pierwotnie postępującą (PPMS), DMD zatwierdzonym dla tego fenotypu. <p>Należy rozważyć przepisanie leków o wysokiej skuteczności, takich jak alemtuzumab, kladrybina, fingolimod, natalizumab lub okrelizumab dla nowozdiagnozowanych osób z wysoce aktywnym SM. Należy rozważyć przepisanie ww. leków pacjentom, u których utrzymuje się aktywność choroby (ang. breakthrough activity) po terapii innym DMD, niezależnie od liczby wcześniej stosowanych leków.</p> <p>Kladrybina jest polecana dla pacjentów, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie lub brak tolerancji na lek alternatywny. Użycie nie jest zalecane dla pacjentów z CIS ze względu na profil bezpieczeństwa kladrybiny.</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>AAN 2018 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: (AAN ogranicza udział autorów z istotnym konfliktem interesów; szczegóły znajdują się na stronie internetowej: ann.com)</i></p>	<p>Wytyczne stosowania DMD u dorosłych ze stwardnieniem rozсіяnym</p> <p>W aktywnej postaci MS zaleca się alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: B]. Terapia tymi lekami w podgrupie pacjentów z aktywną postacią MS okazała się bardziej skuteczna niż leczenie INF-β. Wskazano na możliwość zalecenia stosowania azatiopryny lub kladrybiny u chorych z RRMS, którzy nie mają dostępu do zarejestrowanych DMD [siła zaleceń: C]. Istnieją dowody na korzyści zarówno ze stosowania kladrybiny podawanej doustnie jak i parenteralnie (pozajelitowo), aczkolwiek aktualnie dostępną jest kladrybina podawana pozajelitowo.</p> <p>Zaleca się rozważenie możliwości zmiany terapii z jednego DMD na inny DMD u chorych, którzy pomimo przestrzegania zaleceń (ang. adherence) oraz stosowania leczenia odpowiednio długo by uzyskać pełny efekt terapeutyczny, doświadczyli przynajmniej jednego rzutu choroby, dwóch lub więcej nowych zmian w badaniu MRI lub postępującej niepełnosprawności po roku stosowania DMD [siła zaleceń: B].</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A – najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka</p> <p>B – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść -ryzyko</p> <p>C – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej</p>
<p>ECTRIMS EAN 2018 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 112 wytycznych)</i></p>	<p>Leczenie chorych ze stwardnieniem rozсіяnym</p> <p>W aktywnej postaci RRMS definiowanej na podstawie obrazu klinicznego lub/i badania MRI (aktywne zmiany wzmacniające się po podaniu środka kontrastowego; nowe albo wyraźnie powiększające się zmiany w sekwencji T2 oceniane co najmniej raz w roku) zaleca się wczesne leczenie DMD [siła zaleceń: silna rekomendacja].</p> <p>Rekomendowane jest zastosowanie dostępnych preparatów: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, kladrybina, fingolimod, daklizumab, natalizumab i alemtuzumab. Przy wyborze leczenia istotne jest wzięcie pod uwagę: indywidualnych cech pacjenta oraz chorób współistniejących, ciężkości choroby, a także profilu bezpieczeństwa i dostępności leków [siła zaleceń: konsensus ekspertów].</p> <p>W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. W wytycznych wymieniono alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: silna rekomendacja].</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>zgodnie ze standardami GRADE</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>silna (strong), słaba (weak) lub konsensus ekspertów (consensus statement)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Prescrire 2018 (Francja)</p> <p>Konflikt interesów: bd</p>	<p>Kladrybina w tabletkach w leczeniu stwardnienia rozсіяnego</p> <p>Kladrybina w tabletkach nie jest rekomendowana w aktywnej postaci RRMS z uwagi na niewystarczające dowody skuteczności klinicznej, by uzasadnić poważne działania niepożądane leku, w tym infekcje i nowotwory².</p> <p>Rekomendacja opatrzona czerwoną ikonką „not acceptable” wskazującą, że oceniany lek ma potencjalne lub realne wady bez dowodów na korzyści.</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>

DMD - leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Disease Modifying Drugs*); **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*); **RRMS** - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozсіяnego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*); **SM** - stwardnienie rozсіяne (z łac. *Sclerosis Multiplex*); **SPMS** - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozсіяnego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*).

Głównym celem leczenia SM jest zapobieganie postępowaniu niepełnosprawności. Z tego powodu rekomendowane jest rozpoczynanie terapii niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby. Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: IFNb, GA, fumaran dimetylu i teryflunomid, natomiast leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron, alemtuzumab.

W aktywnej postaci RRMS rekomendowane jest zastosowanie następujących preparatów: interferon beta-1b, interferon beta-1a, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, **kladrybina**, fingolimod, daklizumab, natalizumab i alemtuzumab, okrelizumab, ofatumumab.

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).

Kladrybina w tabletkach rekomendowana jest jako opcja terapeutyczna: u pacjentów z szybko rozwijająca się, ciężką postacią (RES) RRMS zdefiniowaną jako wystąpienie przynajmniej dwóch rzutów choroby w poprzednim roku i zaobserwowanie przynajmniej jednej zmiany ulegającej wzmocnieniu gadolinowemu w sekwencji T1 (we wstępnym badaniu MRI) oraz u pacjentów z RRMS po niepowodzeniu wcześniejszym leczeniem, definiowanym jako przynajmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku i aktywne zmiany w obrazowaniu MRI (NICE 2021).

W jednej z odnalezionych rekomendacji (Prescrire 2018) **kladrybina** w tabletkach nie jest rekomendowana w aktywnej postaci RRMS z uwagi na niewystarczające dowody skuteczności klinicznej, które uzasadniałyby poważne działania niepożądane leku, w tym infekcje i nowotwory.

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

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano trzy odpowiedzi.

Tabela 25. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik KK w dz. neurologii	dr n. med. Marta Nowakowska-Kotas dolnośląska KW w dz. neurologii	dr n. med. Bożena Adamkiewicz łódzka KW w dz. neurologii	prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii
Leki możliwe do zastosowania	w ramach programu B.26: <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a s.c./i.m. • interferon beta-1b s.c. • octan glatirameru s.c. • fumaran dimetylu p.o. • teryflunomid p.o. • pegylowany interferon beta-1a s.c. w ramach programu B.46: <ul style="list-style-type: none"> • fingolimod p.o. • natalizumab i.v. • kladrybina p.o. • alemtuzumab i.v. • ocrelizumab i.v. 	5 beta-interferonów, 2 preparaty octanu glatirameru, 4 leki doustne (fingolimod, fumaran dimetylu, teriflunomid), 3 leki dożylnie (natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrone). Część z nich dostępna w drugiej linii (natalizumab, alemtuzumab, fingolimod, okrelizumab).	interferon beta-1a, beta-1b, octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu (leki tzw. I linii)	interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid, kladrybina, fingolimod, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, siponimod
Leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	jw.	jw.	wg ścieżki leczenia „indukcyjnego” – natalizumab, fingolimod, kladrybina, ocrelizumab wg ścieżki eskalacyjnej w pierwszej linii leki jw., następnie leki II linii	kladrybina, fingolimod, natalizumab, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, siponimod
Leki stosowane aktualnie w Polsce	jw.	jw.	w „agresywnej” postaci SM można zastosować leki II linii – fingolimod, natalizumab po spełnieniu kryteriów programu	interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik KK w dz. neurologii	dr n. med. Marta Nowakowska-Kotas dolnośląska KW w dz. neurologii	dr n. med. Bożena Adamkiewicz łódzka KW w dz. neurologii	prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii
<p>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p>	<p>Dostępne są tyko leki o umiarkowanej skuteczności – brak dostępu w B.29 do leków wysoce skutecznych.</p> <p>Ograniczenia indywidualnej terapii – kryteria programu B.46 uniemożliwiają leczenie zgodne z ChPL – nie jest możliwe stosowanie wysoko skutecznych leków odpowiednio wcześniej (HETA), aktualnie część pacjentów leczona jest suboptymalnie, bo nie ma możliwości zastosowania u nich silniejszego leczenia w odpowiednim momencie, zgodnie z wiedzą medyczną i wytycznymi EAN/ECTRIMS. Nie ma możliwości rozpoczęcia terapii od leków najbardziej aktywnych, ani zmiany leczenia na takie leki w momencie, gdy utrzymuje się aktywna choroba – stan pacjenta musi się pogorszyć na tyle, aby spełnić kryteria programu B.46.</p> <p>W Polsce tyko ok. 10% pacjentów z RRMS leczonych w ramach programów lekowych przyjmuje leki o wysokiej skuteczności, podczas, gdy średnia europejska wynosi obecnie 20-30%. Kryteria przejścia do II linii, na leczenie wysoko aktywne, są bardziej restrykcyjne niż wynikałoby to z ChPL.</p> <p>Konieczność stałego, regularnego podawania leku i częstych wizyt w szpitalu (pandemia COVID).</p>	<p>Mało leków o wygodnej dla pacjenta drodze podania (doustnej lub wymagającej względnie rzadkiej podaży leków).</p> <p>Trudna dostępność do leków II linii – dość długi czas przenoszenia pacjenta z I do II. Ciągłe są kolejki pacjentów oczekujących na włączenie do II linii. Wybór jest często dodatkowo ograniczony przez współchorobowość (np. obecność latentnego wirusa JC, przewlekłe infekcje, np. gruźlica).</p> <p>Postęp choroby i niepełnosprawność u sporego odsetka pacjentów, pomimo stosowanego leczenia. Samo leczenie jest często niebezpieczne dla płodu, a przez to wiąże się z zaleceniem dla pacjentek, by unikały zachodzenia w ciążę – trzeba pamiętać, że SM jest chorobą młodych osób.</p> <p>Na tym tle – kladrybina wymagająca podawania leku przez łącznie mniej niż 30 dni może stanowić przełom.</p> <p>W przypadku kladrybiny w wersji doustnej uważa się, że bezpiecznie można planować rodzinę pół roku po zakończeniu drugiego cyklu podawania leków. Dla kobiet w okresie rozrodczym nie jest to bez znaczenia.</p>	<p>Ograniczenie warunkami programu lekowego – podział na leki I i II linii.</p>	<p>Aktualnie stosowane leki w programie B.29 są lekami o średniej skuteczności. Część pacjentów nie odpowiada właściwie na to leczenie i trudno jest u nich uzyskać stabilizację stanu klinicznego. Jednocześnie ze względu na kryteria kwalifikacji, bardzo trudno jest przenieść pacjenta do leczenia w programie B.46. To powoduje, że wielu pacjentów jest na terapii suboptymalnej. Dlatego aktualnie jest duża potrzeba dołączenia kolejnej opcji terapeutycznej do dostępnych obecnie leków, tym bardziej, że badania kliniczne wskazują, że rozpoczęcie leczenia od leków wysoce aktywnych, przynosi większą korzyść długoterminową niż typowa terapia eskalacyjna aktualnie stosowana w leczeniu chorych na SM w Polsce. Mavenclad jest lekiem przewyższającym skutecznością leki aktualnie stosowane w programie B.29 i ma skuteczność podobną do leków stosowanych w programie B.46. Jednocześnie ma dobry profil bezpieczeństwa.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Tabela 26. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w programie lekowym B.29


Nazwa postać i dawka leku	Opak.	EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1145.0, Fumaran dimetylu					
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	00646520415445	1021,68	1072,76	1072,76
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	00646520415452	4086,72	4291,06	4291,06
1061.0, Glatirameri acetat					
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp-strzyk.	05909990017065	3240,00	3402,00	2447,17
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991216382	3510,00	3685,50	2097,57
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	28 amp.-strz. po 1 ml	05909991282882	2330,64	2447,17	2447,17
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991353926	1998,00	2097,90	2097,57
1024.5, Interferonum beta 1b					
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 µg	15 zest.	05909990619375	2674,08	2807,78	2807,78
1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg					
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	2928,68	3075,11	3075,11
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407	2928,68	3075,11	3075,11
1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg					
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	3855,60	4048,38	4048,38
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497	3855,60	4048,38	4048,38
1074.3, Peginterferonum beta-1a					
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	3075,12	3228,88	3228,88
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113	3075,12	3228,88	3228,88
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970	3075,12	3228,88	2027,74
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201	3075,12	3228,88	2027,74
1159.0, Teryflunomid					
Aubagio, tabl. powł., 14 mg	28 szt.	05909991088170	2991,60	3141,18	3141,18

Tabela 27. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu w programie lekowym B.46

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1160.0, Alemtuzumab					
Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	30038,04	31539,94	31539,94
1200.0, Kladrybina					
Mavenclad, tabl., 10 mg	1 szt.	04054839365331	9534,11	10010,82	10010,82
Mavenclad, tabl., 10 mg	4 szt.	04054839365348	38136,44	40043,26	40043,26
Mavenclad, tabl., 10 mg	6 szt.	04054839365355	57204,66	60064,89	60064,89
1105.0, Fingolimod					
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	05909990856480	6789,42	7128,89	7128,89
1116.0, Natalizumab					
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	6156,00	6463,80	6463,80
1201.0, Okrelizumab					
Ocrevus, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml	10 ml	05902768001174	22499,64	23624,62	23624,62

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 28. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
wszystkie leki refundowane w programie B.29, tj. interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid		wybór zasadny, brak uwag

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

Tabela 29. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	wiek od 18 roku życia; rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego oparte na aktualnych kryteriach diagnostycznych McDonalda łącznie z badaniami MRI, przed i po podaniu kontrastu; EDSS od 0 do 4,5 włącznie ³ ;	wiek <18 roku życia; inne postacie stwardnienia rozsianego: pierwotnie postępująca (PPMS), wtórnie postępująca (SPSMS)	Populacja nie uwzględnia w kryteriach wyłączenia przeciwwskazań dla produktu Mavenclad
Interwencja	kladrybina w tabletkach, dawkowanie zgodne z aktualną ChPL: dawka całkowita to 3,5 mg/kg mc przez 2 lata. Po zakończeniu 2 cykli leczenia nie jest wymagane dalsze leczenie w roku 3. i 4.	kladrybina podawana w innej postaci niż tabletki doustne; w dawce całkowitej innej niż 3,5 mg/kg masy ciała; w skojarzeniu z innymi lekami	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	placebo [PLC]; octan glatirameru 20 lub 40 mg sc 1 x dziennie [GA]; interferon beta1a 30 µg raz/tydzień i.m. [1a(30)] lub 44 µg 3 razy/tydzień s.c. [1a(44)]; interferon beta1b 250 µg co drugi dzień s.c. [1b]; pegylowany interferon beta1a 125 µg co 2 tyg. s.c. [p1a]; teryflunomid 14 mg 1x/dziennie p.o. [T]; fumaran dimetylu 240 mg 2x/dziennie [DF]	inne komparatory (np. alemtuzumab, natalizumab, fingolimod) umożliwiono włączenie innych interwencji celem domknięcia sieci porównania pośredniego (w przypadku tych dodatkowych węzłów sieci włączano badania umożliwiające co najmniej ocenę skuteczności klinicznej)	Komparatory zdefiniowane poprawnie
Punkty końcowe	przeżycie całkowite, roczny wskaźnik rzutów (ARR), brak cech klinicznych i rezonansowych aktywności choroby (NEDA), pacjenci wolni od rzutów, czas do pierwszego rzutu, brak utrzymującej się progresji niepełnosprawności w EDSS (w okresie 3 i 6 miesięcy), utrzymująca się poprawa niepełnosprawności w skali EDSS (SDI), aktywność choroby w obrazowaniu rezonansem magnetycznym MRI, utrata objętości tkanki mózgowej, konieczność leczenia ratunkowego, jakość życia (PROs), zużycie zasobów medycznych i utrata produktywności, bezpieczeństwo	ocena farmokokinytyki/farmoakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów

³ Członkowska 2017; od stanu ocenionego jako prawidłowy do stanu pacjenta opisanego jako: chodzący samodzielnie bez pomocy, aktywny przez większą część dnia i zdolny pracować w pełnym wymiarze czasu, może jednak mieć trudności w utrzymaniu pełnej aktywności lub wymaga minimalnej pomocy; cechuje się stosunkowo dużą niesprawnością; jest w stanie przejść bez pomocy i odpoczynku około 300 metrów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych opublikowane w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do badań włączonych;</p> <p>Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej z komparatorem umożliwiającym stworzenie sieci porównania pośredniego, oceniające punkty końcowe uwzględniane w porównaniu pośrednim</p>	<p>badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych</p> <p>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</p>	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	<p>publikacje w języku polskim lub angielskim, nie zastosowano ograniczeń czasowych</p>	-	Kryteria zdefiniowane poprawnie

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Elsevier),
- The Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Ponadto przeszukano:

- bibliografie odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych,
- nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań,
- rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu);
- doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych:
 - American Academy of Neurology (AAN) annual meeting – z lat 2013-2021;
 - Congress of EFNS (Joint Congress of European Neurology w 2014): z lat 2010-2014;
 - Congress of the European Academy of Neurology (EAN): z lat 2015-2020;
 - ACTRIMS/ECTRIMS Joint Congress: z lat 2011, 2014, 2017 oraz 2020;
 - European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS) – do 2020.

Jako datę wyszukiwania podano 25 maja 2021 r. w przypadku medycznych baz danych oraz 2 czerwca 2021 r. w przypadku przeszukiwania stron towarzystw naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia). Jednak uwagę zwraca formalna kwestia dotycząca kryteriów wyłączenia populacji. Wnioskodawca w rubryce z kryteriami wykluczenia zamieszcza szeroki opis definicji subpopulacji ze stwierdzeniem rozszanym stanowiących co do zasady opis włączonej populacji, nie uwzględniono natomiast istotnych przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego

Mavenclad, do których należą: zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), aktywne przewlekłe zakażenie (gruźlica lub zapalenie wątroby), pacjenci z obniżoną odpornością oraz aktualnie otrzymujący leczenie immunosupresyjne lub mielosupresyjne, aktywna złośliwa choroba nowotworowa, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, ciąża i karmienie piersią. Wnioskodawca pismem z dnia 8 października 2021 r., znak: OT.4230.15.2021.MKS.8 został wezwany do modyfikacji tej nieścisłości, uwagi zostały również omówione na spotkaniu z firmą Merck sp. z o.o. w dniu 22 października 2021 r. Wnioskodawca uzupełniając analizy pismem dnia 28.10.2021 r., znak MZ_MAV_28.10.2021_PZ zaktualizował rozdział Analizy Problemu Decyzyjnego bez aktualizacji AKL.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 8 października 2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jedną dodatkową pracę, finalną publikację z badań CLARITY, która oficjalnie została indeksowana od 9 sierpnia: Giovannoni 2021. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wskazuje, że publikacja ta zawiera wyniki, które zostały już uwzględnione w raporcie na podstawie danych prezentowanych w doniesieniach konferencyjnych Giovannoni 2020a i Giovannoni 2020b. Wnioskodawca nie zaktualizował AKL, w AWA zostaną przedstawione wyniki z dostępnych publikacji w domenie publicznej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 6 przeglądów systematycznych: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Cla vs Fin, DF, T Bartosik-Psujek 2021 (źródła danych publikowane przed 2018 rokiem); przegląd systematyczny Deeks 2018 (źródło danych – badanie CLARITY); przegląd systematyczny Lebrun 2018 (źródło danych – badanie CLARITY); przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Cla vs AI, DF, Fin, GA, 1a, 1b, p1a, Nat, Ocr, T dotyczący bezpieczeństwa stosowania Lucchetta 2019 (źródła danych publikowane przed końcem 2018 roku); przegląd systematyczny Pakpoor 2015 dotyczący porównania ryzyka zachorowania na raka; przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową Cla vs AI, daklizumab, DF, Fin, GA, 1a, 1b, p1a, Nat, Ocr, T Siddiqui 2018 (źródła danych publikowane przed 2018 rokiem).

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono badanie z randomizacją CLARITY, jego fazę wydłużoną CLARITY EXTENSION, badanie bez randomizacji Kalincik 2018 porównujące kładrybinę w tabletkach z natalizumabem, fingolimodem i interferonem beta-1a 44, badanie bez randomizacji Signori 2020, badanie bez randomizacji, przedstawiające ocenę ryzyka wystąpienia zdarzeń skórnych podczas terapii kładrybiną: Rolfes 2021, publikację opisującą ryzyko pojawienia się nowotworów w trakcie terapii DMD (w tym kładrybiną), na podstawie analizy danych z rejestru FAERS: Stamatellos 2021, badanie bez randomizacji: Lizak 2021 (ocena kładrybiny u chorych z rejestru Australian-MS stanowiącego część międzynarodowego obserwacyjnego rejestru MSBase) oraz Pfeuffer 2021 - analiza kohorty chorych otrzymujących kładrybinę w ramach 2 ośrodków), zintegrowane analizy bezpieczeństwa w szerszej populacji obejmującej uczestników badań dla kładrybiny: Comi 2019, Cook 2019, Leist 2020. W głównej części uwzględniono łącznie 25 publikacji i 20 doniesień konferencyjnych.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego w porównaniu do publikacji z badań włączonych i uwzględnionych w przeglądzie Siddiqui 2018 dodano badanie ASSESS (publikacja Cree 2021) dla porównania Fin vs GA; APEX (publikacja Saida 2019) dla porównania DF vs PLC oraz aktualizację wyników CLARITY. Łącznie w porównaniu pośrednim uwzględniono 39 badań RCT (poza próbą CLARITY), opisanych w 51 publikacjach.

Ze względu na cele oraz analizę włączonych badań analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu w ramach AWA wyników badania **CLARITY** oraz **Siddiqui 2018** zestawione wraz z **wynikami wnioskodawcy** stanowiącymi aktualizację analizy skuteczności i bezpieczeństwa kładrybiny w tabletkach w odniesieniu do komparatorów zgodnych z warunkami refundacyjnymi w Polsce.

Badania dotyczące kładrybiny w tabletkach oraz porównanie pośrednie z komparatorami zostało przedstawione i omówione w AWA nr OT.4331.17.2018 Mavenclad. Wówczas przedmiotem oceny było wskazanie w brzmieniu leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Obecnie oceniane wskazanie sugeruje rozszerzenie dostępności kładrybiny dla pacjentów we wcześniejszym stadium choroby, obecnie leczonych w ramach programu B.29.

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

Tabela 30. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie pierwotne			
CLARITY <i>Źródło finansowania:</i> Merck Serono	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy Liczba ośrodków: 155 ośrodków w 32 krajach, 5 ośrodków w Polsce; Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Kliniki Neurologii w Poznaniu, Gdańsku, Łodzi i Krakowie Liczba ramion: 3 Randomizacja: 1:1:1 Zaślepienie: podwójne Typ hipotezy: superiority Interwencja: Doustna kladrybina 5,25 mg/kg Doustna kladrybina 3,5 mg/kg <i>Źródło finansowania:</i> PLC	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 18-65 lat; - RRMS wg kryteriów McDonald⁴; - zmiany w MRI odpowiadające SM wg kryteriów Fazekas⁵; - ≥ 1 rzut w ciągu 12 mies. potwierdzona kliniczna stabilność na 28 dni przed; - $\leq 5,5$ pkt w EDSS; - masa ciała: 40-120 kg; - kobiety: sterylizacja po menopauzie lub chirurgicznie; lub hormonalne środki antykoncepcyjne, wkładki wewnątrzmaciczne, diafragmy ze środkiem przeciwnościsłymi lub prezerwatywy ze środkiem przeciwnościsłymi na czas trwania badania; nie mogą być w ciąży ani karmić piersią; - mężczyźni: stosowanie antykoncepcji; - chęć i zdolność do przestrzegania procedur w czasie trwania badania. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> - wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane lub pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane; - wcześniejsze stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub 2 lub więcej niepowodzeń wcześniejszego leczenia lekami DMD; - znaczna leukopenia (WBC $< 0,5$ razy większa od dolnej granicy normy laboratorium centralnego) w ciągu 28 dni przed 1. dniem badania; - kladrybina, mitoksantron, całkowite napromienianie układu limfoidalnego, terapia mielosupresyjna, kampata-1h, cyklofosfamid, azatiopryna, metotretksat lub natalizumab; - doustne lub ogólnoustrojowe kortykosteroidy lub hormon adrenokortykotropowy w ciągu 28 dni przed 1. dniem badania; - upośledzona funkcja układu 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik nawrotów nawrót zdefiniowano jako wzrost o 2 pkt. w co najmniej jednym układzie EDSS lub o 1 pkt w co najmniej dwóch układach (z wyłączeniem zmian czynności jelit lub pęcherza moczowego lub funkcji poznawczych) przy braku gorączki, trwający przez co najmniej 24 godziny i poprzedzony co najmniej 30-dniową stabilizacją kliniczną lub poprawą Drugorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów bez nawrotów; - czas do trwałej progresji niesprawności, który został zdefiniowany jako czas do trwałego wzrostu o co najmniej 1 pkt EDSS lub wzrost o co najmniej 1,5, jeśli wyjściowy wynik = 0; - czas do pierwszego nawrotu - odsetek pacjentów otrzymujących terapię ratunkową z ingerencją w beta-1a - średnia liczba zmian, które zdefiniowano jako nowe zmiany Gd+ lub nowe nienasilające się lub powiększające zmiany w obrazach T2-zależnych (bez podwójnego liczenia).

⁴ McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 Jul;50(1):121-7. PMID: 11456302.

⁵ Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, McFarland HF, Paty DW, Simon JH, Wolinsky JS, Miller DH. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology.* 1999 Aug 11;53(3):448-56. doi: 10.1212/wnl.53.3.448. PMID: 10449103.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>odpornościowego lub infekcja;</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia oparta na cytokinach, dożylna terapia immunoglobulinami lub plazmaferesa w ciągu 3 miesięcy przed 1. dniem badania; - liczba płytek krwi i bezwzględna liczba neutrofilii poniżej dolnej granicy normy w ciągu 28 dni przed 1. dniem badania; - obecność nowotworu złośliwego zarówno w historii jak i obecnie; - uporczywa niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość po leczeniu immunosupresyjnym; - chorobę ogólnoustrojową, która w opinii Badacza może wpływać na bezpieczeństwo pacjenta, zgodność lub ocenę stanu objętego badaniem (cukrzyca insulinozależna, choroba z Lyme, klinicznie istotna choroba serca, wątroby lub nerek, AIDS lub ludzki wirus limfotropiczny komórek T typu 1); - zaburzenia psychiczne, które w ocenie Badacza są niestabilne lub uniemożliwiają bezpieczne uczestnictwo w badaniu; - alergia lub nadwrażliwość na gadolin, kladrybinę lub którąkolwiek z jej substancji pomocniczych; - stosowanie jakiegokolwiek leku lub procedury eksperymentalnej w ciągu 6 miesięcy przed 1. dniem badania. <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Cla 3,5: 433 → 98 w EXTENSION</p> <p>Cla 5,25: 456</p> <p>PLC: 437</p>	
Badanie wtórne			
<p>Siddiqui 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Merck</p>	<p>Typ:</p> <p>systematyczny przegląd literatury i NMA w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w porównaniu z alternatywnymi DMD u pacjentów z RRMS</p> <p>Interwencje</p> <p>DMD</p>	<p>RCT z DMD zatwierdzonych przez USA lub europejskie agencje regulacyjne u dorosłych pacjentów z RRMS lub populacji z podgrupą >80% RRMS</p> <p>Przeszukane bazy danych:</p> <p>Medline, Embase, Medline In-Process, Central, dodatkowo: abstrakty konferencji (strony internetowe), rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, European Clinical Trial Registry), informacje zamieszczone na stronach FDA i EMA</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono do 4 stycznia 2017 roku</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ARR, - CDP utrzymujące się przez 6 miesięcy po 24 mies. (CDP6M), - CDP utrzymujące się przez 3 miesiące po 24 mies. (CDP3M), - proporcja pacjentów bez nawrotu po 24 mies., - NEDA po 24 mies.

PLC – placebo, Cla – kladrybina, RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, MRI – obrazowanie rezonansem magnetycznym, SM – stwardnienie rozsiane, EDSS – Rozszerzona Skala Niepełności (Expanded Disability Status Scale), DMD – terapie modyfikujące przebieg choroby, WBC – liczba leukocytów, Gd+ - zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu gadolinowego, AIDS – zespół niedoboru odporności, RCT – randomizowane badania kliniczne, FDA – Amerykańska Agencja Leków i Żywności, EMA – Europejska Agencja Leków, ARR – roczny wskaźnik nawrotów, CDP – potwierdzona progresja niepełności, NEDA – brak cech aktywności choroby

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej poszczególnych badań włączonych przez dwóch niezależnie pracujących analityków, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby. Oceny dokonano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad oraz zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
	niskie	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie
CLARITY	1:1:1, centralna, komputerowa, alokacja dynamiczna względem ośrodków, blokowa (bloki 6-elementowe)	tak (centralna, komputerowa)	podwójne zaślepienie: chorych i personelu. Pacjenci w każdej z grup otrzymali tą samą liczbę tabletek	brak jednoznacznej informacji o zaślepieniu lekarza wykonującego ocenę badań laboratoryjnych	znaczny odsetek pacjentów wycofanych z badania, zwłaszcza z grupy kontrolnej (>10%)	do publicznej wiadomości podano wszystkie wyniki kluczowe do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa	nie zidentyfikowano

Metodologicznie jakość badania CLARITY została przeprowadzona przez wnioskodawcę w sposób prawidłowy. Uwagę zwraca jednak komentarz dotyczący przepływu pacjentów, zgodnie z którym z obserwacji w badaniu CLARITY utracono 0,9% chorych z grupy placebo i 1,8% z grupy ClA 3,5 mg/kg. Odsetki chorych, którzy ukończyli 96-tygodniowy okres obserwacji wyniosły odpowiednio 87,0% i 91,9%. Może to sugerować, że istniały pewne przyczyny, które powodowały częstsze wycofanie zgody na kontynuację leczenia kladrybiną w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo.

Jakość odnalezionych przeglądów oceniono przy pomocy skali AMSTAR II. Wyniki oceny dla kluczowych pytań warunkujących końcową ocenę jakości wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania wg wnioskodawcy

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
	metodyka przeglądu ustalona przed przeprowadzeniem	wyczerpująca strategia wyszukiwania	lista badań wykluczonych, przyczyny	ocena ryzyka wystąpienia błędu	odpowiednia metoda syntezy wyników	dyskusja wyników ryzyka błędu	badanie wybiórczego publikowania	
Siddiqui 2018	-	+	-	+	+	-	-	Krytycznie niska

Po analizie danych dodatkowych do publikacji można stwierdzić, że opis zawarty w publikacji pełnotekstowej oraz protokole przeglądu będącym materiałem dodatkowym wskazuje jednoznacznie na ustalenie metodologii przeprowadzonego przeglądu przed jego wykonaniem, w związku z czym w Pytaniu. 2 powinien być przyznany punkt. W publikacji nie przedstawiono żadnych odnośników do listy badań wykluczonych wraz z przyczynami. W związku z faktem, że wnioskodawca słusznie wskazuje w ramach analiz, że w pewnych okolicznościach wymienione powyżej domeny nie są uznawane za kluczowe, analitycy Agencji przychylają się do uznania przeglądu Siddiqui 2018 za przegląd wiarygodny, dostarczający wyczerpującego podsumowania wyników badań dostępnych dla analizowanego problemu zdrowotnego. W związku z czym przegląd ten zostanie omówiony w dalszej części AWA, a mając na uwadze przeprowadzoną przez wnioskodawcę weryfikację wyników w odpowiednich miejscach zostanie odnotowany wynik pochodzący z aktualizacji, również podlegającej ocenie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- badanie CLARITY zostało przeprowadzone w ogólnej populacji pacjentów z RRMS, ocena w podgrupach o dużej aktywności nie była predefiniowana w protokole. Podgrupy HDA, RES i SOT(DAT) w badaniu CLAIRTY były wyróżnione post-hoc, w związku z czym liczebność tych podgrup stanowiła niewielką część włączonej populacji (odpowiednio 33%, 10% i 5%); prawdopodobnie chorych spełniających kryteria tak zdefiniowanych podgrup było w badaniu CLARITY więcej, jednak nie byli możliwi do zidentyfikowania;
- wyniki w różnie definiowanych podgrupach o dużej aktywności były dostępne w publikacjach do badania CLARITY, natomiast większość wyników dla populacji HDA pochodziła z materiałów NICE lub doniesień konferencyjnych, należy jednak pokreślić, że w każdym przypadku wyniki w populacji o dużej aktywności bez względu na definicję wskazywały na wyższą skuteczność kladrybiny w tabletkach niż w populacji ogólnej. Pozwoliło to agencji NICE wydać rekomendacje w ściślej definiowanych podgrupach RES i SOT bazując głównie na wynikach w ogólnej populacji HDA oraz ogólnej populacji RRMS w badaniu CLARITY;
- ocena w 4-letnim okresie obserwacji obejmująca zastosowanie krótkich cykli leczenia w dwóch pierwszych latach i kolejne dwa lata obserwacji bez leczenia możliwa była dzięki wynikom badania CLARITY EXTENSION. Nie była możliwa ocena w ostatnich dwóch latach w porównaniu z grupą niestosującą wcześniej leczenia kladrybiną w tabletkach, jedynie odniesienie wyników chorych obserwowanych po pierwszych dwóch cyklach do grupy kontynuującej leczenie lub je rozpoczynających. Dostępne porównania umożliwiły jednak wykazanie, że w grupie poddanej obserwacji po dwóch latach leczenia skuteczność kladrybiny w tabletkach nie jest różna od grupy kontynuującej leczenie lub je rozpoczynającej, a postępowanie takie zapewnia lepsze bezpieczeństwo. Niemniej w ten sposób potwierdzono utrzymywanie się efektu terapeutycznego w kolejnych dwóch latach obserwacji. Najnowsze doniesienia konferencyjne wskazują także na utrzymywanie się tego efektu w piątym roku obserwacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zaobserwowano, że w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania CLARITY występuje jedna istotna różnica dla porównań między grupą kontrolną a interwencyjną grupą kladrybiny w dawce 3,5 mg/kg m.c. Różnica występuje dla porównania długości okresu między początkiem stwardnienia rozsianego a przystąpieniem do badania, pacjenci zakwalifikowani do grupy interwencyjnie byli pacjentami z istotnie statystycznie krótszym okresem trwania choroby. Taka zmienność w charakterystyce populacji może potencjalnie przekładać się na uzyskiwane wyniki dotyczące skuteczności leczenia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- w ramach analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją – próbę CLARITY, więc wnioskowanie oparte jest na wynikach tylko tego badania; niemniej jednak, była to poprawnie zaprojektowana próba kliniczna o wysokiej jakości; dodatkowo, w ramach analizy kohorty tego badania wykonano szereg dodatkowych analiz, w tym analizy w podgrupach zbliżonych do populacji docelowej niniejszego raportu, a także prowadzono długoterminową obserwację w ramach badania CLARITY EXTENSION; dodatkowe informacje o skuteczności i bezpieczeństwie kladrybiny odnaleziono również w kilku badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, wyniki były zgodne z tymi obserwowanymi w próbie CLARITY;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kladrybinę z wybranymi komparatorami, dlatego konieczne było wykonanie porównania pośredniego, które z uwagi na dużą liczbę komparatorów oraz sieć powiązań między nimi wykonano metodą metaanalizy sieciowej; porównania tego typu wymagają szeregu założeń odnośnie zgodności populacji analizowanych badań, co może stanowić pewne ograniczenie – przeprowadzono jednak ocenę heterogeniczności badań uwzględnionych w obliczeniach, a w uzasadnionych przypadkach wykonywano analizy wrażliwości, pozwalające ocenić wpływ uwzględnienia w sieci różnych badań; zaznaczyć również należy, że wiele opracowań wtórnych przedstawia również metaanalizy sieciowe badań oceniających poszczególne DMD w ramach leczenia RRMS, w większości uwzględniające te same badania które zostały wykorzystane w niniejszej analizie sieciowej – autorzy tych opracowań zgodnie stwierdzają, że prowadzenie takiej analizy jest

uzasadnione, a poszczególne badania, pomimo różnic, oceniają zbliżone względem najważniejszych cech populację;

- przedstawiona w ramach niniejszego opracowania metaanaliza sieciowa była adaptacją większej analizy wykonanej przez Zleceniodawcę⁶ i została zaadaptowana w celu oceny skuteczności kladrybiny względem obecnie wybranych komparatorów, w obecnie wnioskowanej populacji – w związku z tym, w obliczeniach wykorzystano dane liczbowe dostarczone przez Zleceniodawcę (uzupełnione o wyniki nowych badań zidentyfikowanych w ramach własnego przeglądu systematycznego) i w niektórych przypadkach weryfikacja użytych w obliczeniach wartości była utrudniona – niemniej jednak, wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny względem poszczególnych komparatorów uzyskane w ramach sieci porównania pośredniego były zgodne z takimi wynikami prezentowanymi w opublikowanych metaanalizach sieciowych, co wskazuje na poprawność wykorzystanych danych;
- nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiających bezpośrednio, najbardziej wiarygodne porównanie kladrybiny w tabletkach z wybranymi komparatorami, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego;
- wyniki raportu powinny być interpretowane z ostrożnością z powodu szeregu ograniczeń; podobnie jak w przypadku prostej metaanalizy badań head-to-head, metaanaliza sieciowa jest wykonywana przy założeniach podobieństwa badań w celu wygenerowania wymiernych efektów leczenia. Badania włączone do porównania były opublikowane na przestrzeni 22 lat (1995 do 2017), co ograniczało możliwość wnioskowania o podobieństwie badań: badania różniły się pod względem metodyki (różne kryteria diagnostyczne na przestrzeni lat, obecność lub brak zaślepienia w poszczególnych próbach), charakterystyki włączonej populacji (średnia liczba rzutów w poprzednim roku, czas trwania choroby, wcześniejsze leczenie – rodzaj stosowanej terapii lub brak leczenia) oraz definicji punktów końcowych;
- obecność małej liczby badań lub badań oceniających małą liczebność populacji mogą zaburzać wyniki metaanalizy sieciowej (słaba zbieżność modelu), co przekłada się na szerokie przedziały wiarygodności wokół szacowanych wartości, utrudniające interpretację wyników;
- wystąpiły niewielkie różnice w definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności w skali EDSS (3mCDP i 6mCDP);
- w analizach uwzględniono dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny – wykonano adaptację oraz aktualizację szerszej NMA przeprowadzonej przez Zleceniodawcę na potrzeby wniosku dla NICE, która w części została następnie opublikowana w formie przeglądu systematycznego Siddiqui 2018;
- dane dotyczące populacji chorych z HDA były ograniczone, ponieważ nie w każdym z badań prezentowano wyniki w takiej populacji. W badaniu CLARITY populacja HDA składała się z dwóch definicji: SOT i HRA i chorzy spełniający kryteria jednej z podgrup byli kwalifikowani ogółem do grupy HDA. Żadne z badań dla komparatorów nie spełniało łącznie kryteriów definicji podgrupy SOT i HRA, więc populacja HDA z badania CLARITY była szersza niż w pozostałych badaniach;
- dane dla podgrup RES i SOT były bardzo ograniczone – dla podgrupy SOT możliwe było wykonanie porównania pośredniego tylko dla oceny ARR;
- brak możliwości porównania bezpieczeństwa poszczególnych leków pod względem specyficznych zdarzeń niepożądanych, np. w przypadku leków podawanych pozajelitowo (interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, teryflunomid) występują zdarzenia niepożądane związane ze sposobem i miejscem podania leku (np. ból, zaczerwienienia, wylewy krwawe, obrzęki), których w przypadku leków podawanych doustnie (kladrybina, fumaran dimetylu, teryflunomid) nie należy oczekiwać.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w żadnym z badań nie określono wpływu stosowania DMD na przeżycie całkowite pacjentów, co wiąże się z ograniczonym horyzontem czasowym badań klinicznych, jednak z uwagi na dostępne dane gromadzone przez rejestry płatników systemów opieki zdrowotnej finansujących terapie, powinny zostać podjęte działania mające na celu wykazanie takiego wpływu;

⁶ rozumianego jako wnioskodawcę w niniejszym procesie

- na wyniki porównania pośredniego pewien wpływ mogą mieć różnice w wyjściowym stanie sprawności pacjentów, tj. wyjściowe wartości EDSS, które później mogą przekładać się na wyniki dotyczące postępu niepełnosprawności w badaniach dotyczących poszczególnych DMD (za wyjątkiem kladrybiny);
- w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania pośredniego dla limfopenii, jednego z częstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu CLARITY, które w badaniu CLARITY EXTENSION uznane zostało za zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania;
- zgodnie z kryteriami wyłączenia do badania CLARITY nie kwalifikowano pacjentów, którzy zgodnie z oceną badacza wykazują niestabilne zaburzenia psychiczne lub uniemożliwiają bezpieczne uczestnictwo w badaniu, w protokole nie sprecyzowano jednak jak rozumiano wspomniane wyżej zaburzenia oraz w jakim okresie czasu były one oceniane. Zapisy proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego [REDAKTOWANE] kryterium, przez co należy uznać, że wnioskowane wskazanie jest [REDAKTOWANE] niż dostępne dowody naukowe;
- zapisy programu lekowego [REDAKTOWANE] choroby współistniejące mogą powodować dyskwalifikację pacjenta z leczenia kladrybiną, w badaniu określono, że może to być m.in. cukrzyca insulinozależna, choroba z Lyme, klinicznie istotna choroba serca, wątroby lub nerek, AIDS lub ludzki wirus limfotropiczny komórek T typu 1. Ponadto wnioskodawca został poinformowany, że opis populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia powinien uwzględniać przeciwwskazania ujęte w ChPL produktu leczniczego Mavenclad, do których należą współwystępowanie nowotworów złośliwych lub zakażeń wirusami HIV, HBV, HCV, TBC;
- niezgodność między populacją wnioskowaną a populacją w badaniach dotyczy kryterium określającego stan neurologiczny w skali EDSS. Zapisy proponowanego programu lekowego do pacjentów, zakładają włączenie pacjentów których stan neurologiczny w skali EDSS ma punktację [REDAKTOWANE]. Wyłączenie pacjentów określono jako stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej [REDAKTOWANE]. Badanie kliniczne będące podstawą rejestracji zakładało uczestnictwo pacjentów, których punktacja EDSS była ograniczona do 5,5 pkt. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz kierowanego do Agencji, wyraził stanowisko, zgodnie z którym w związku z zapisami w AWA Aubagio dopuszczalna jest ekstrapolacja wyników na węższą grupę pacjentów niż w badaniu klinicznym. Ponadto w publikacji Rammohan 2012 przedstawiono analizy w podgrupach wyróżnionych względem EDSS (<3,5 vs ≥3,5) i roczna częstość rzutów choroby po zastosowaniu kladrybiny 3,5 mg/kg uległa podobnemu zmniejszeniu względem PLC odpowiednio o 56,3% oraz 57,1%;
- należy zwrócić również uwagę na intensywność stosowania schematów terapeutycznych wśród pacjentów leczonych na stwardnienie rozsiane w ramach programów B.29 oraz B.46 w warunkach Polskiej praktyki klinicznej, badanie CLARITY obejmowało zaledwie 1/3 pacjentów wcześniej leczonych lekami z grupy terapii modyfikującej przebieg SM. Ponadto należy uznać, że polskie warunki nie zabraniają kwalifikacji pacjentów z programu B.46 do B.29, a w badaniu klinicznym CLARITY uprzednie stosowanie natalizumabu lub alemtuzumabu → dostępnych w B.46, stanowiło bezwzględne kryterium wykluczenia, zapis ten nie został uwzględniony w ramach proponowanego programu lekowego, przez co należy uznać, że wnioskodawca nie dysponuje właściwymi dowodami na możliwą skuteczność kladrybiny w warunkach polskiej praktyki.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

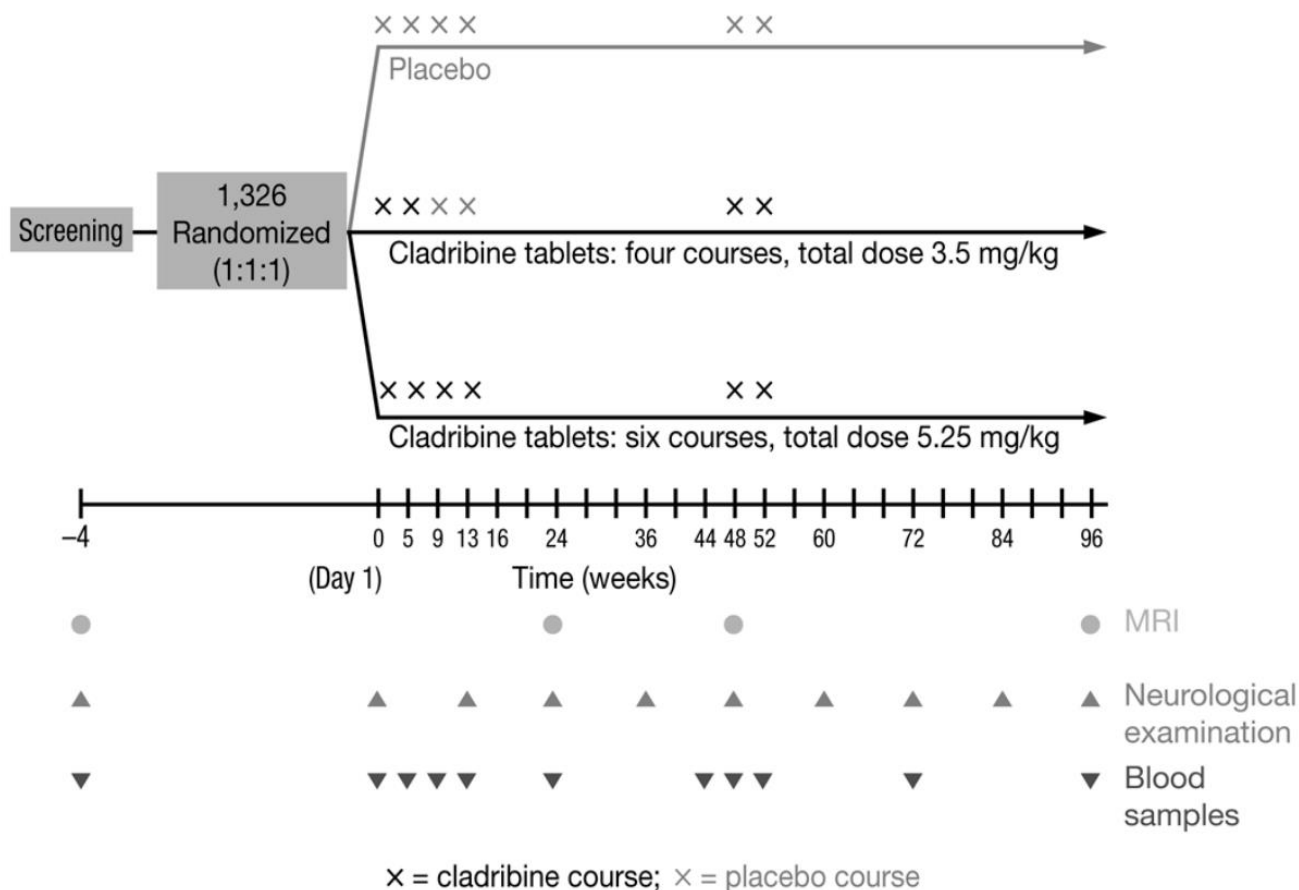
4.2.1.1. Badanie CLARITY + wynik EXTENSION

Metodologia

Badanie Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally (CLARITY) zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny w 96-tygodniowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu fazy 3 z udziałem pacjentów z RRSM. Pacjenci byli rekrutowani od 20 kwietnia 2005 r. do 18 stycznia 2007 r.

Pacjenci uczestniczący w badaniu CLARITY, po ukończeniu 96-tygodniowego okresu obserwacji (obejmującego dwa krótkie kursy aktywnego leczenia maksymalnie 20 dni), podlegali włączeniu i powtórnej randomizacji w ramach badania CLARITY EXTENSION (kolejne 96 tyg. obserwacji). Po włączeniu do badania CLARITY EXTENSION chorzy po leczeniu kladrybiną w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 lub 5,25 mg/kg zostali losowo przydzieleni do kontynuacji leczenia kladrybiną (w dawce 3,5 mg/kg) bądź do podawania placebo, a wszyscy chorzy dotychczas leczeni placebo otrzymali leczenie kladrybiną w tabletkach w dawce skumulowanej 3,5 mg/kg → efekt 2-letniego leczenia kladrybiną w dawce 3,5 mg/kg u chorych nie otrzymujących tego leku.

Analitycy Agencji uznali za zasadne przedstawienie wyników badania CLARITY oraz przedstawienie wyników dla ramienia placebo z badania CLARITY EXTENSION, z uwagi na możliwość długoterminowej oceny utrzymywania się odpowiedzi na leczenie kladrybiną.



Rysunek 2. Projekt badania CLARITY

Kwalifikujących się pacjentów przydzielono w stosunku około 1:1:1 do otrzymywania jednej z dwóch skumulowanych dawek kladrybiny w ciągu 96 tygodni (3,5 lub 5,25 mg na kilogram masy ciała) lub odpowiadającego placebo. W pierwszym 48-tygodniowym okresie leczenia pacjenci otrzymywali albo dwa kursy kladrybiny, a następnie dwa kursy placebo (w grupie 3,5 mg → oznaczenia czarne X dla kursów Cla, szare X dla kursów PLC); cztery kursy kladrybiny (w grupie 5,25 mg → cztery czarne X); lub cztery cykle placebo (w grupie placebo → cztery szare X), począwszy od dnia 1. oraz w tygodniach 5., 9. i 13. (od 8 do 20 dni leczenia).

W drugim 48-tygodniowym okresie obie grupy kladrybiny otrzymały dwa cykle kladrybiny, a grupa placebo otrzymała dwa cykle placebo, począwszy od 48. i 52. tygodnia (8 do 10 dni leczenia).

Badania laboratoryjne, w tym biochemia, hematologia i analiza moczu zostały przeprowadzone przez laboratorium centralne podczas oceny przed badaniem oraz w 1. dniu badania oraz w 5., 9., 13., 16., 24., 36., 44., 48., 52., 60., 72., 84. i 96. tygodniu. Badania związane z oceną parametrów hematologicznych przeprowadzono również w 2., 55., 66. i 78. tygodniu. Badania neurologiczne obejmowały ocenę EDSS,19,

którą przeprowadzono przed badaniem oraz w 1. dniu oraz w 13., 24., 36., 48., 60., 72., 84. i 96. tygodniu. 24, 48 i 96.

Po 24. tygodniu uczestnictwa w badaniu dla pacjentów dostępna była terapia ratunkowa z wykorzystaniem podskórnego interferonu beta-1a (w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu), w przypadku gdy u pacjenta wystąpił więcej niż jeden nawrót lub trwały wzrost wyniku EDSS.

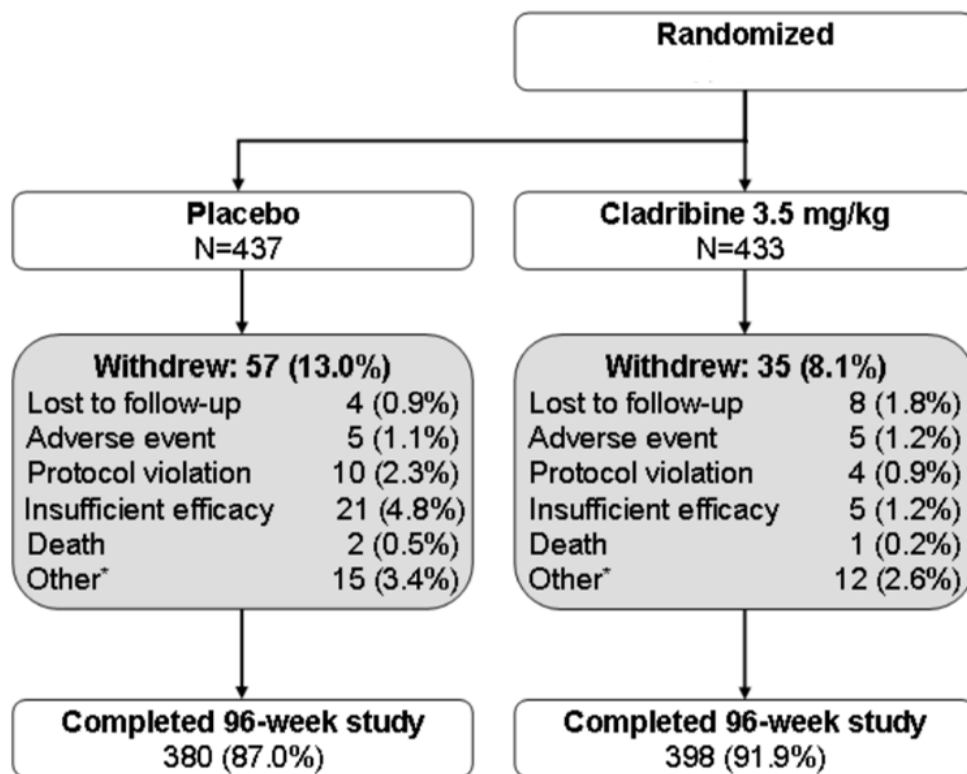
Autorzy badania w celu zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej analiz ustalili, że 1 290 pacjentów (około 430 w każdej grupie) zapewni moc 90%, aby wykryć klinicznie znaczące względne zmniejszenie o 25% odsetka nawrotów w grupach C1a, w porównaniu z PLC, w 96 tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy). Obliczono to za pomocą dwustronnego testu t przy założeniu, że średnia liczba nawrotów w grupie PLC wyniesie 2,1, a odchylenie standardowe w każdej grupie wyniesie 2,02, czyli odsetek pacjentów, których nie można ocenić, wyniósłby 10%, a wskaźnik błędów typu I dla porównania wyniósłby 2,5%.

Pierwotny pomiar skuteczności został przeanalizowany przy użyciu modelu regresji Poissona obejmującego efekty leczenia oraz zmianę czasu w badaniu jako zmienną przesunięcia. Badane grupy porównano za pomocą testu aproksymacji chi-kwadrat na podstawie statystyki Walda i metody step-up Hochberga dla porównań wielokrotnych. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali terapię ratunkową, pierwotne i wtórne analizy skuteczności obejmowały dane sprzed zastosowania i dane implikowane od momentu zastosowania takiej terapii, zgodnie z metodami określonymi z góry w planie analizy statystycznej. W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, przypisane dane pochodziły tylko od pacjentów z grupy placebo.

Przeprowadzono analizy wrażliwości w celu oceny wpływu różnic wyjściowych w charakterystyce choroby na miary wyników skuteczności. Wyniki tych analiz nie zostały przedstawiane w publikacji pełnotekstowej, ponieważ nie wykazano istotnych różnic. W tym badaniu nie przeprowadzono żadnych analiz pośrednich.

Charakterystyka populacji – przedmiotem dalszych analiz będzie podgrupa 3,5 mg vs PLC

Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji ITT liczącej 870 pacjentów była ogólnie dobrze zrównoważona w trzech badanych grupach (odsetek kobiet: 68,8% C1a vs 65,9% PLC, wiek: 37,9 roku życia vs 38,7 roku życia, masa ciała: 68,1 kg vs 70,3 kg), chociaż pacjenci otrzymujący C1a w dawce 3,5 mg/kg mieli krótszy średni czas trwania choroby ($p=0,005$ dla ogólnego porównania, 7,9 roku vs 8,9 roku w grupie PLC). Prawie jedna trzecia pacjentów otrzymywała wcześniej terapię modyfikującą przebieg choroby. Najczęściej stosowanymi lekami były: interferon beta-1a domięśniowy (Avonex → 1a(30), 11,2% pacjentów), interferon beta-1b podskórny (Betaseron → 1b, 10,6% pacjentów), interferon beta-1a podskórny (Rebif → 1a(44), 9,4% pacjentów), i podskórny octan glatirameru (Copaxone → GA, 6,5% pacjentów).

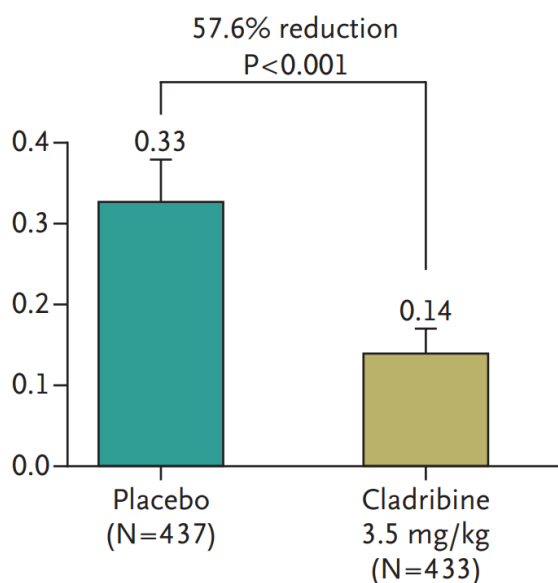


Rysunek 3. Przepływ pacjentów w analizowanych ramionach badania

W sumie 778 pacjentów (89,4%) ukończyło 96-tygodniowe badanie (91,9% Cla i 87,0% PLC), leczenie zostało ukończone przed odpowiednio 91,2%, 86,3% pacjentów. Średni czas uczestnictwa w badaniu wyniósł 89,4 tyg. (odpowiednio 91,0 i 87,8 tygodnia).

Skuteczność kliniczna

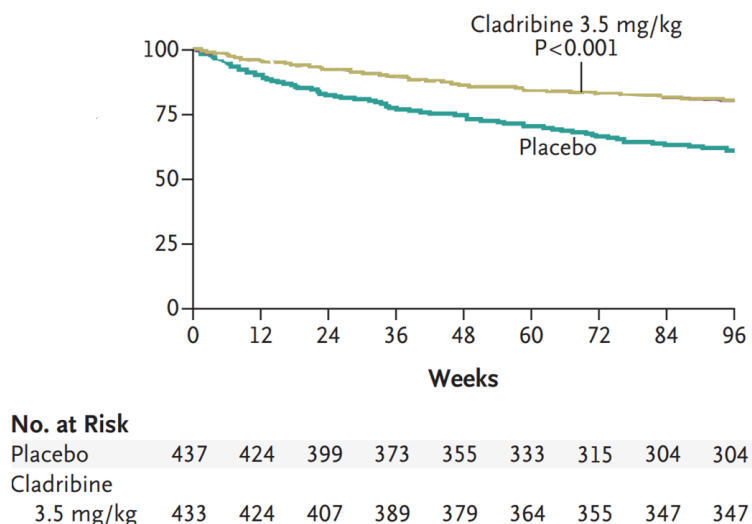
Pierwszorzędownym punktem końcowym była częstość nawrotów po 96 tygodniach. Nawrót zdefiniowano jako wzrost o 2 punkty w co najmniej jednym układzie czynnościowym EDSS lub wzrost o 1 punkt w przynajmniej dwóch układach czynnościowych (z wyłączeniem zmian czynności jelit, pęcherza moczowego lub funkcji poznawczych) przy braku gorączki, trwający przez co najmniej 24 godziny i poprzedzony co najmniej 30-dniową stabilizacją kliniczną lub poprawą.



Rysunek 4. Roczny wskaźnik nawrotów wśród pacjentów badania CLARITY

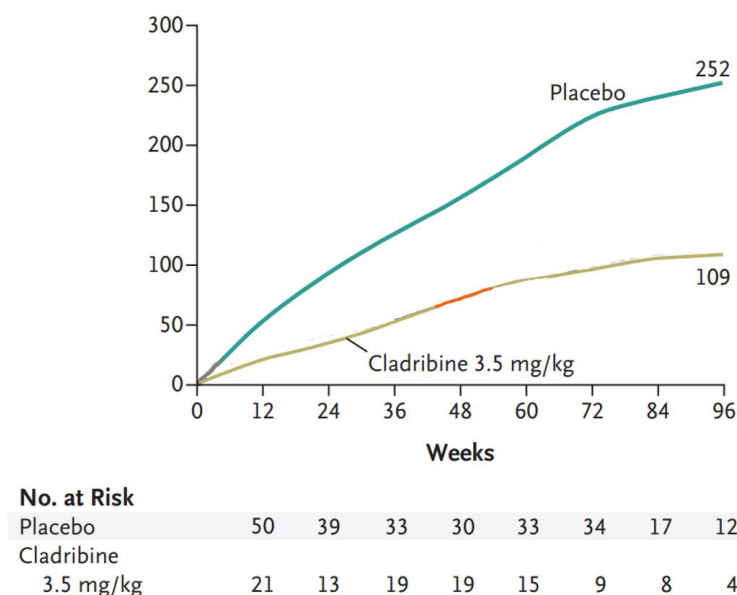
Roczny wskaźnik nawrotów po 96 tygodniach był znacznie zmniejszony w grupie kladrybiny w porównaniu z grupą placebo (0,14 w grupie 3,5 mg kladrybiny w porównaniu z 0,33 w grupie placebo), 57,6% względnej redukcji $p < 0,001$. Wnioskodawca w ramach AKL przedstawia zróżnicowane wyniki dla tego punktu końcowego w podziale na subpopulacje wyróżniane w ramach innych doniesień niższej wiarygodności. Analitycy Agencji mając na uwadze wyniki przeprowadzonego badania rzeczywistej praktyki klinicznej uznali, że właściwe do analizy są wyniki dla generalnej populacji włączonej zgodnie z kryteriami badania CLARITY – populacja ITT. Weryfikacja zgodności pomiędzy zapisami proponowanego programu lekowego a kryteriami dla populacji w badaniu wykazała spójność, a nieścisłości zostały omówione w ramach ograniczeń analizy.

W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników analiz w subpopulacjach w celu zachowania najwyższej przejrzystości w prezentacji danych dotyczących skuteczności klinicznej kladrybiny w tabletkach. Uwaga dotyczy analizy wszystkich punktów końcowych.



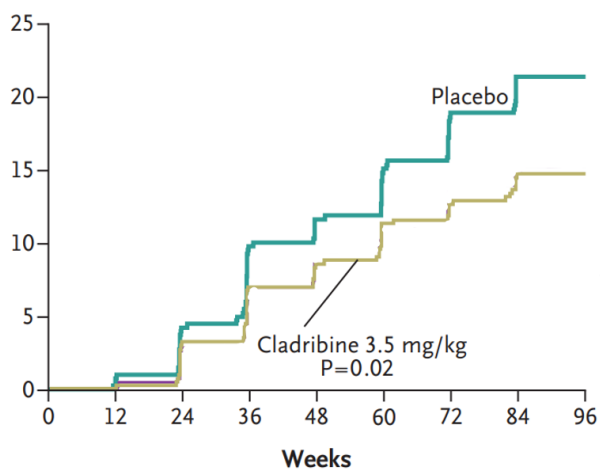
Rysunek 5. Czas do pierwszego nawrotu – krzywe Kaplana-Meier, badanie CLARITY

Analiza wykazała, że czas do pierwszego nawrotu był dłuższy w obu grupie kladrybiny (współczynnik ryzyka w odniesieniu do placebo dla grupy Cladrybina wyniósł 0,44; 95% przedział ufności [CI], 0,34 do 0,58; $p < 0,001$). Przebieg krzywych wskazuje na utrzymywanie się względnie stabilnego odsetka dla kladrybiny oraz stałego trendu spadkowego w przypadku placebo. Po upływie 96 tygodni w grupie kladrybiny pozostało około 80% pacjentów w tzw grupie ryzyka, w kolei w grupie placebo pozostało blisko 70%. Zdaniem autorów poprawę osiągnięto dzięki zmniejszeniu szans na otrzymanie terapii ratunkowej interferonem beta-1a w porównaniu z placebo.



Rysunek 6. Skumulowana liczba nawrotów w czasie, badanie CLARITY

Odnotowano łącznie 256 rzutów SM w grupie placebo, u pacjentów przyjmujących kladrybinę liczba skumulowana nawrotów była ponad dwukrotnie niższa i wyniosła 109. Różnica w skuteczności była zauważalna od 12 tygodnia trwania badania → 50 vs 21. Uwagę zwraca również fakt, że intensywność pojawiania się kolejnych rzutów spada zarówno w grupie interwencyjnej jak i kontrolnej.



No. at Risk									
Placebo	437	424	399	373	355	333	315	304	304
Cladribine 3.5 mg/kg	433	424	407	389	379	364	355	347	347

Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meier dla czasu do 3-mies. trwałej progresji niepełnosprawności, zgodnie z EDSS, badanie CLARITY

Podczas 96-tygodniowego badania wystąpiło względne zmniejszenie ryzyka 3-miesięcznego trwałego postępu niepełnosprawności w grupie Cla, w porównaniu z placebo, z 33% zmniejszeniem (współczynnik ryzyka 0,67; 95% CI, 0,48 do 0,93; p=0,02). Przebieg krzywych do 36 tygodnia obserwacji jest niejednoznaczny – zidentyfikowano, że krzywe mogły się przecinać w tym okresie, jednak w następnym okresie czasu obserwacji obserwowalny jest trend szybszego postępu niepełnosprawności w grupie kontrolnej placebo. Po upływie 96 tyg. w grupie ryzyka – czyli pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności określonej jako 3mCDP pozostawało blisko 85% pacjentów z grupy Cla i 75% pacjentów w grupie PLC.

Tabela 33. Podsumowanie skuteczności doustnej kladrybiny w porównaniu z placebo w badaniu klinicznym CLARITY

Punkt końcowy	Cla (n=433)	PLC (n=437)	Miara efektu
ARR	0,14 (0,12; 0,17)	0,33 (0,29; 0,38)	względna redukcja: 57,6%,
brak nawrotu	79,7%	60,9%	OR: 2,53 (1,87; 3,43)
czas do 3mCDP [miesiące]	10pct 13,6	10pct 10,8	HR: 0,44 (0,34; 0,58)
czas do pierwszego nawrotu [miesiące]	15pct 13,4	15pct 4,6	HR: 0,67 (0,48; 0,93)
konieczność terapii ratunkowej	2,5%	6,2%	OR: 0,40 (0,19; 0,81)
liczba zmian	0,43	1,72	względna redukcja: 74,4%

pct – percentyl, w przypadku czasu do wystąpienia 3-miesięcznego trwałego postępu niepełnosprawności zamieszczono informacje dla 10 percentyla, co należy interpretować jako czas do wystąpienia 3mCDP w przypadku 10% populacji stosującej kladrybinę był niższy lub równy 13,6 miesiąca, w przypadku czasu do pierwszego nawrotu u 15% pacjentów przyjmujących kladrybinę był niższy lub równy 13,6 mies.

Zastosowanie kladrybiny w tabletkach wiąże się z redukcją o 58% rocznego wskaźnika nawrotów u pacjentów w porównaniu z placebo, ponadto terapia zwiększa szansę na wystąpienie zdarzenia określonego jako brak nawrotu ponad 2,5-krotnie. Mając na uwadze dane dotyczące czasu do wystąpienia dwóch kolejnych punktów

końcowych wykazano, że krótkookresowe zastosowanie kladrybiny w postaci doustnej związane jest ze zmniejszeniem o 56% ryzyka wystąpienia trwałej progresji niepełnosprawności oraz skrócenie o 33% czasu ryzyka wystąpienia pierwszego nawrotu. Należy również uznać, że pacjenci u których stosowano kladrybinę mieli 2,5 krotnie zredukowaną szansę konieczności zastosowania terapii ratunkowej w postaci interferonu. U pacjentów przyjmujących analizowaną interwencję odnotowano również 74% względną redukcję w liczbie nowych zmian pojawiających się w badaniu MRI. Leczenie kladrybiną spowodowało znaczne zmniejszenie miar aktywności MRI w porównaniu z placebo. Pacjenci w grupie interwencyjnej mieli mniej zmian na pacjenta na jeden skan niż w grupie placebo dla zmian w obrazach T1-zależnych ze wzmocnieniem gadolinu (średnia liczba odpowiednio 0,12, w porównaniu z 0,91), aktywne zmiany w obrazach T2 (średnia liczba, odpowiednio 0,38 vs. 1,43) oraz połączone unikalne zmiany (średnia liczba, odpowiednio, 0,43 vs. 1,72). Zważywszy na wyliczone oraz zweryfikowane przez analityków Agencji przedziały ufności wszystkie przedstawione wartości były istotnie statystycznie na korzyść wyższej skuteczności ocenianej technologii.

Zgodnie z badaniem CLARITY EXTENSION placebo po kladrybinie w dawce 3,5 mg/kg m.c. zastosowano następnie u 98 pacjentów (68% kobiet, 98% rasy białej, EDSS 0-6,5, z medianą 41 tyg. gap pomiędzy badaniami), z których u 9 odnotowano dyskontynuację (2 zgony). Odnotowano ARR na poziomie 0,15 (97,5% CI 0,09; 0,21), zbliżone do obserwacji w badaniu głównym, jednak uwagę zwraca fakt zastosowania innego przedziału ufności, nie jasne jest zastosowanie 97,5%, prawdopodobnie 95% mógłby wskazywać na nieistotność. Wolnych od nawrotów po łącznie 4-letnim okresie obserwacji pozostało 75,6% (wynik o 4 punkt procentowe niższy od populacji obserwowanej przez 2 lata. U 72,4% pacjentów nie odnotowano punktu 3mCDP. Mając na uwadze wyniki długookresowej obserwacji można uznać, że efekt kladrybiny osiągnięty po dwuletnim kursie leczenia utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie.

Bezpieczeństwo

W publikacji pełnotekstowej zostały wymienione preferowane terminy zgodne z nomenklaturą Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) dla objawów zgłaszanych przez co najmniej 10% pacjentów w dowolnej grupie. Badacze ocenili ciężkość zdarzenia zgodnie z następującymi definicjami: łagodne (zdarzenie lub objaw są łatwo tolerowane); umiarkowany (zdarzenie lub objaw zakłóca lub zmniejsza zwykły poziom aktywności); i ciężki (zdarzenie lub objaw powoduje znaczne upośledzenie funkcjonowania, zmniejsza normalny poziom aktywności lub zagraża życiu pacjenta).

W przypadku wystąpienia zmian nowotworowych, jako klasa układów i narządów MedDRA obejmuje pacjentów z łagodnym mięśniakiem macicy i raku szyjki macicy in situ w stadium 0 (uważanym za stan przedrakowy), czerniakiem, rakiem jajnika, rakiem trzustki i zespołem mielodysplastycznym; ostatnim były prawdopodobnie reaktywne zmiany szpiku kostnego spowodowane zakażeniem gruźlicą, a nie prawdziwa mielodysplazja, liczbę obserwacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane zgłoszone w trakcie 96-tygodniowego okresu obserwacji w populacji bezpieczeństwa, badanie CLARITY

AE	Cla (n=430)	PLC (n=435)
jakiegokolwiek AE	347 (80,7%)	319 (73,3%)
ból głowy	104 (24,2%)	75 (17,2%)
limfocytopenia	93 (21,6%)	8 (1,8%)
zapalenie nosogardzieli	62 (14,4%)	56 (12,9%)
infekcja górnego odcinka przewodu oddechowego	54 (12,6%)	42 (9,7%)
nudności	43 (10,0%)	39 (9,0%)
poważne AE	36 (8,4%)	28 (6,4%)
infekcje i infestacje	10 (2,3%)	7 (1,6%)
nowotwory	6 (1,4%)	0
zgon	2 (0,5%)	2 (0,5%)

Limfocytopenia (w większości stopniowana jako łagodna lub umiarkowana) była zgłaszana częściej wśród pacjentów otrzymujących kladrybinę niż wśród otrzymujących placebo RR 11,76 (95% CI: 5,78; 23,91). Ciężką neutropenię (w ocenie badaczy) zgłoszono u jednego pacjenta w grupie otrzymującej ClA. Nie było przypadków ciężkiej anemii. Maksymalny wpływ na liczbę limfocytów, neutrofilii i płytek krwi oraz poziom hemoglobiny został oceniony zgodnie z kryteriami laboratoryjnymi Common Terminology Criteria for Adverse Events opracowanymi przez National Cancer Institute. Zakażenia lub infestacje zgłoszono u 47,7% pacjentów w grupie kladrybiny i 42,5% w grupie placebo, przy czym większość zdarzeń została oceniona przez badaczy jako łagodne lub umiarkowane. Zakażenia półpaścem rozwinęły się u 8 pacjentów w ClA, wszystkie przypadki były ograniczone i miały charakter skórny. Odnotowano dwa przypadki pierwotnej ospy wietrznej (po jednym w każdej badanej grupie), z których wszystkie ustąpiły bez powikłań. Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 3,5% pacjentów w grupie kladrybiny i 2,1% w grupie placebo.

Występowanie nowotworów (w tym łagodnych, złośliwych lub nieokreślonych) zgłaszano jako poważne zdarzenie niepożądane u 1,4% pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu z brakiem u pacjentów w grupie placebo – 3 przypadki mięśniaka gładkiego macicy, czerniaka złośliwego, raka jajnika i przerzutowego raka trzustki.

W grupie otrzymującej ClA, 42-letni, otyły (120 kg) mężczyzna z cukrzycą typu 2 w wywiadzie zmarł 8 miesięcy po ostatniej dawce leczenia z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego. W grupie placebo odnotowano dwa zgony: 37-letnia kobieta z historią depresji popełniła samobójstwo miesiąc po ostatnim leczeniu, 40-letnia kobieta z nadciśnieniem pierwotnym w wywiadzie zmarła z powodu udaru krwotocznego 8 miesięcy po ostatniej dawce leczenia. Wszystkie zgony podczas badania zostały uznane przez badaczy za mało prawdopodobne, aby były związane z badanym lekiem. Po przerwaniu badania: w grupie otrzymującej ClA 61-letnia kobieta zmarła z powodu raka trzustki z naciekiem wątroby. Rozpoznanie raka trzustki u tego pacjenta uznano za mało prawdopodobne, aby miało związek z leczeniem.

W grupie pacjentów zakwalifikowanych do badania CLARITY EXTENSION u 75,5% pacjentów wystąpiły AE, zakwalifikowano łącznie 16,3% zdarzeń jako poważnych (niemal dwukrotnie więcej niż w badaniu CLARITY). Odsetek wystąpienia najczęstszych zdarzeń (ból głowy, zapalenie nosogardzieli, infekcje górnego odcinka przewodu oddechowego) pozostał na podobnym poziomie, z tym że zredukowana została liczba limfocytopenii do poziomu 9,2%. Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 3,1% pacjentów. Odnotowano dwa kolejne przypadki nowotworzenia: jeden przypadek czerniaka oraz jeden przypadek raka podstawnokomórkowego. W grupie pacjentów przyjmujących placebo po kladrybinie odnotowano dwa kolejne zgony: jedno utonięcie i jeden zgon z nieznaną przyczyną.

4.2.1.2. NMA Siddiqui 2018 + NMA wnioskodawcy

Metodologia

W wyniku wyszukiwania w dniu 4 stycznia 2017 r. wyszukano i przeanalizowano łącznie 10 825 artykułów. Czterdzieści dziewięć badań, przedstawionych łącznie w postaci 778 publikacji i dwóch raportów z badań klinicznych, spełniło kryteria włączenia i zostało włączonych do przeglądu. Spośród nich 44 badania oceniające 12 DMD zostały wykorzystane do NMA, badania uwzględnione w przeglądzie zostały opublikowane w latach 1987-2017 i wykazywały zmienność kryteriów diagnostycznych, sposobu zaślepienia, fazy badania, wielkości próby (31 do 2 244), roku publikacji i definicji „nawrotu” i progresji niepełnosprawności.

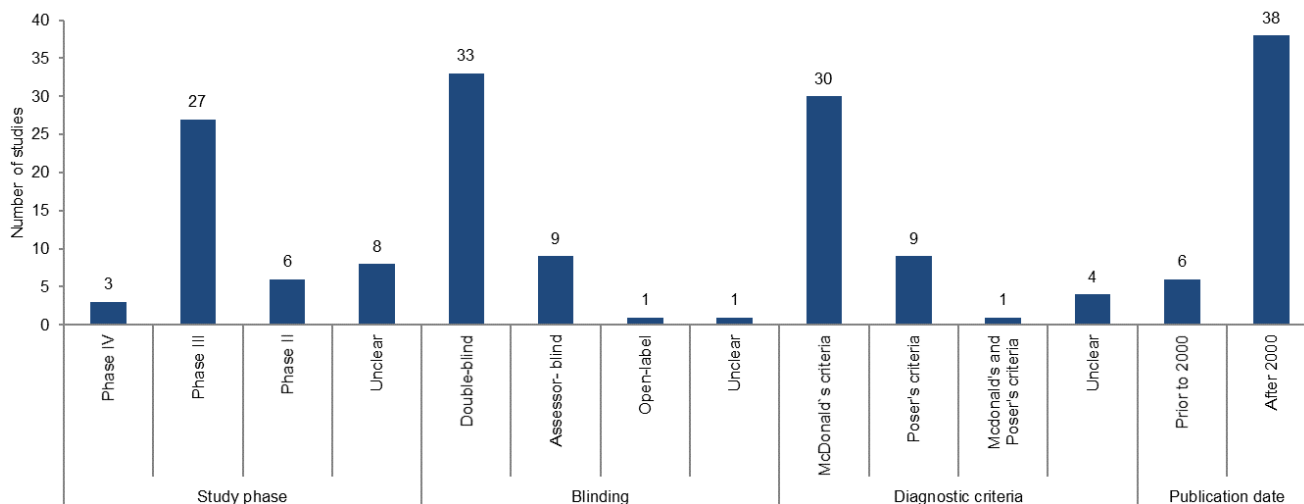
Większość badań definiowała nawrót, czyli rzut SM jako wystąpienie nowych lub nasilających się objawów, które trwały co najmniej 24 godziny i wystąpiły bez gorączki lub infekcji. Progresję niepełnosprawności powszechnie definiowano jako wzrost w EDSS o mniej niż 1 punkt ale więcej niż 0,5 punktu dla wyjściowego EDSS 5,5, potwierdzony podczas dwóch kolejnych badań neurologicznych oddzielonych odstępem co najmniej 3–6 miesięcy bez nawrotów.

Czas trwania randomizowanej fazy każdego badania wynosił od 12 do 260 tygodni; W 24 z 44 badań przeprowadzono randomizowaną fazę trwającą blisko 100 tygodni. Większość włączonych RCT obejmowała dorosłych pacjentów z RRMS, którzy mieli wyjściowy wynik 6 pkt. w skali EDSS i doświadczyli co najmniej jednego nawrotu w poprzednim roku lub dwóch nawrotów w ciągu ostatnich 2 lat. Charakterystyka wyjściowa była ogólnie porównywalna we wszystkich włączonych badaniach, z godnym uwagi wyjątkiem początkowego czasu trwania choroby, który wynosił od 1,2 do 9,1 roku.

W ramach AKL wnioskodawcy wykonano przegląd, który miał na celu weryfikację publikacji Siddiqui 2018 oraz identyfikację ewentualnych nowych badań spełniających kryteria. Zidentyfikowano łącznie cztery dodatkowe badania: APEX (fumaran dimetylu vs placebo), ASSESS (fingolimod vs octan glatirameru) GOLDEN

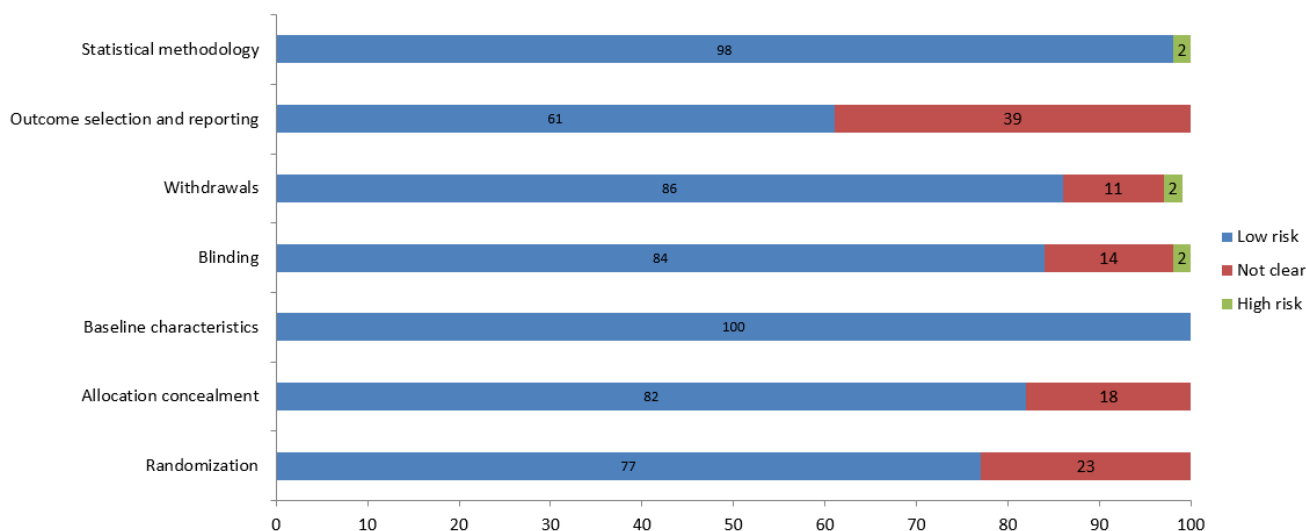
(porównanie fingolimodu z interferonem beta-1b) oraz Boiko 2018 (octanu glatirameru vs placebo), nie uwzględnione w sieci Zleceniodawcy, jako Siddiqui 2018.

Wyniki uzyskane przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji, obliczenia porównania pośredniego wykonano przy użyciu programu WinBUGS. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przekazał opis poszczególnych modeli wykorzystanych w obliczeniach oraz pliki zawierające dane wejściowe dla każdego z modeli.



Rysunek 8. Niejednorodność metodologiczna badań uwzględnionych w NMA Siddiqui 2018

Największa część badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim to badania III fazy, zaprojektowane jako próby podwójnie zaślepienie. W badaniach kwalifikacja pacjentów została przeprowadzona w oparciu o kryteria McDonald oraz z mniejszej części Poser. Rok publikacji w zdecydowanej większości przypadków przyjmował wartości powyżej 2000.



Rysunek 9. Jakość badań włączonych do przeglądu Siddiqui 2018

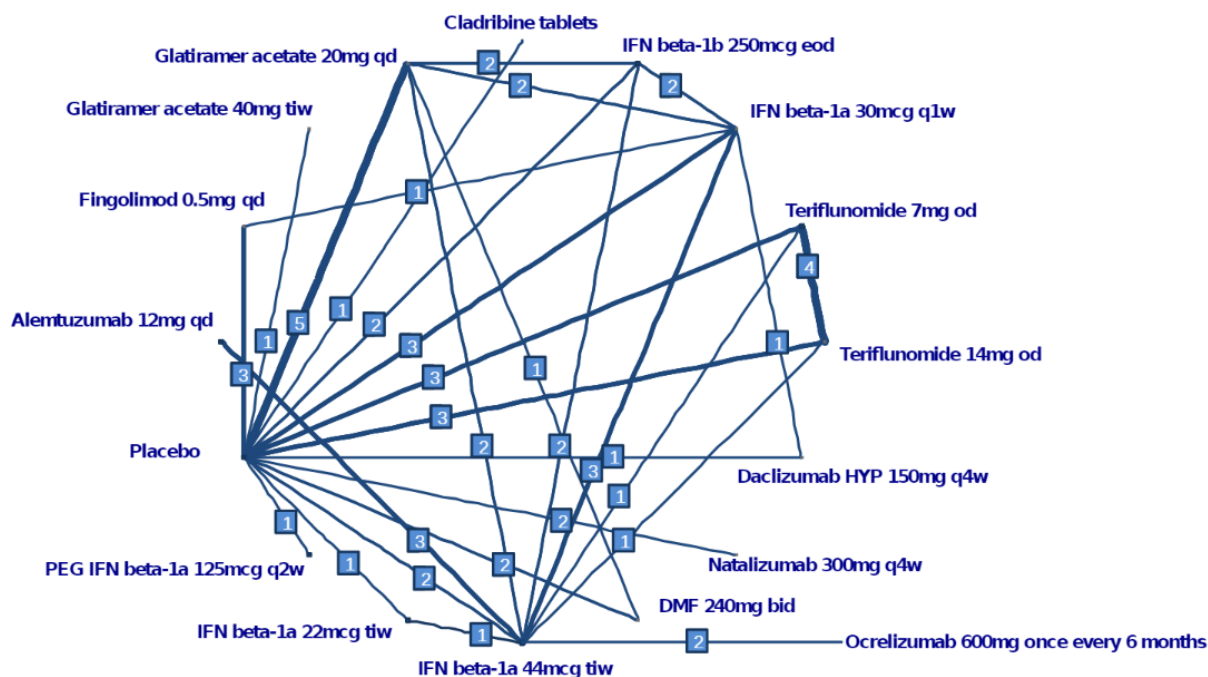
Jakość analizowanych badań oceniono jako wysoką, ze względu na różny stopień szczegółowości raportowanych wyników badań, ryzyko błędu systematycznego dla tej domeny w 39% oceniono jako niejasne i był to najwyższy wynik. Wszystkie lub prawie wszystkie badania poprawnie zaraportowały charakterystykę wyjściową pacjentów oraz opis metod statystycznych. W kilku przypadkach zastrzeżenia autorów wzbudziły kwestie związane z randomizacją, przydziałem do grup, opisem przeływu pacjentów w badaniach oraz sposobem zaślepienia.

Tabela 35. Wykaz analizowanych schematów terapeutycznych w NMA Siddiqui 2018, z uwzględnieniem drogi podania oraz skrótu stosowanego na wykresach sieci powiązań

Treatment regimen	Route of administration	Abbreviation used
Alemtuzumab 12 mg per day	Intravenous infusion	Alemtuzumab
Cladribine as a cumulative dose of 0.875 mg/kg over a course of 4 or 5 consecutive days of a 28 day period at weeks 1, 5, 48 and 52 resulting in total cladribine dose of 3.5 mg/kg during a treatment period of 96 weeks	Oral	Cladribine tablets
Daclizumab high yield process 150 mg every 4 weeks	Subcutaneous	Daclizumab HYP
Dimethyl fumarate 240 mg twice daily	Oral	DMF
Fingolimod 0.5 mg per day	Oral	Fingolimod
Glatiramer acetate 20 mg per day	Subcutaneous	GA 20 mg
Glatiramer acetate 40 mg three times weekly	Subcutaneous	GA 40 mg
Interferon beta-1a 22 mcg three times weekly	Subcutaneous	IFN beta-1a 22 mcg
Interferon beta-1a 30 mcg once weekly	Intramuscular	IFN beta-1a 30 mcg
Interferon beta-1a 44 mcg three times weekly	Subcutaneous	IFN beta-1a 44 mcg
Interferon beta-1b 250 mcg eod	Subcutaneous	IFN beta-1b
PEG interferon beta-1a 125 mcg q2w	Subcutaneous	PEG IFN beta-1a
Natalizumab 300 mg every 4 weeks	Intravenous infusion	Natalizumab
Ocrelizumab 600 mg once every 6 months	Intravenous infusion	Ocrelizumab
Placebo		Placebo
Teriflunomide 14 mg once daily	Oral	Teriflunomide 14 mg
Teriflunomide 7 mg once daily	Oral	Teriflunomide 7 mg

Należy zauważyć, że w polskich warunkach refundacyjnych, uwzględniając szeroką gamę komparatorów właściwych dla porównań w dwóch programach lekowych B.29 oraz B.46 większość technologii uwzględnionych w porównaniu jest dostępna i finansowana ze środków publicznych. Alemtuzumab, fingolimod, natalizumab oraz ocrelizumab w ramach programu B.46, w którym refundowana jest również kladrybina. Fumaran dimetylu, Octan glatirameru w obydwu dawkach, 1a(30), 1a(44), 1b, p1a oraz teryflunomid (w dawce 7 mg) w ramach B.29. Komparatorami, które nie są właściwe dla porównania w warunkach polskich jest daklizumab, 1a(22) oraz teryflunomid w dawce 14 mg.

Sieci dla oceny skuteczności:



bid – dwa razy dziennie; *DMF* – fumaran dimetylu; *eod* – co drugi dzień; *HYP* – wysokowydajny; *IFN* – interferon; *od* – raz dziennie; *qd* – na dzień; *q1w* – raz w tygodniu; *q2w* – co 2 tygodnie; *q4w* – co 4 tygodnie; *tiw* – trzy razy w tygodniu

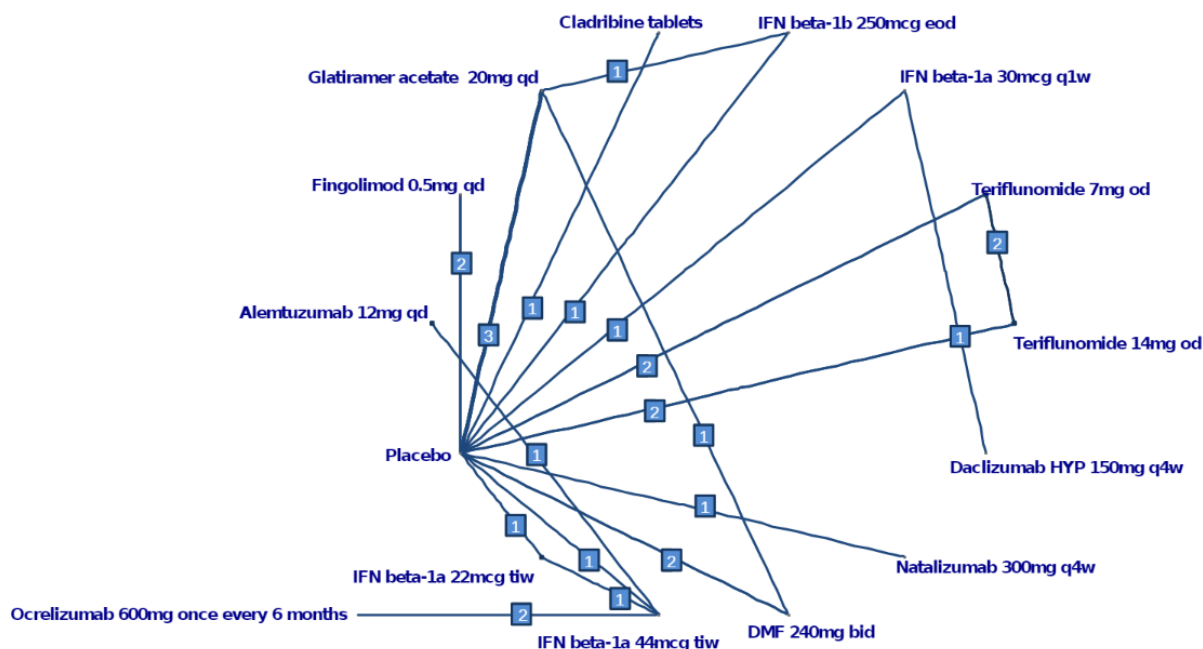
Rysunek 10. Sieć powiązań dla oceny ARR

Wyniki pacjentów, u których zdiagnozowano aktywną postać RRMS zostały zaraportowane przez 41 badań wykorzystanych do konstrukcji NMA dla ARR (model efektów losowych był najlepiej dopasowany). Autorzy publikacji wyróżnili również badania dla populacji z wysoką aktywnością choroby (HRA+DAT), rozumianą jako pacjentów z 2 nawrotami w poprzednim roku, niezależnie od tego, czy byli leczeni DMD (wysoka aktywność nawrotowa; HRA) plus pacjenci z 1 nawrotem i 1 zmianą T1 Gd+ lub 9 zmianami T2 w poprzednim roku

podczas leczenia innymi DMD (aktywność choroby w trakcie leczenia; DAT). Łącznie 11 z badań raportowało wyniki dla HRA+DAT, skonstruowano NMA dla ARR w oparciu o model efektów stałych.

W populacji aktywnej RRMS stosowanie kladrybiny było związane ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ($p < 0,05$) ARR o 58% w porównaniu z placebo, co przełożyło się na istotne zmniejszenie o 36-48% w porównaniu z T, IFN, GA. Nie było statystycznie istotnej różnicy w ARR w porównaniu z DF.

Mediana NNT pozwalająca uniknąć jednego zdarzenia nawrotu (w porównaniu z placebo) w okresie 2 lat wyniosła 3 dla kladrybiny i DF, dla wszystkich innych DMD wahały się od 5 do 8.

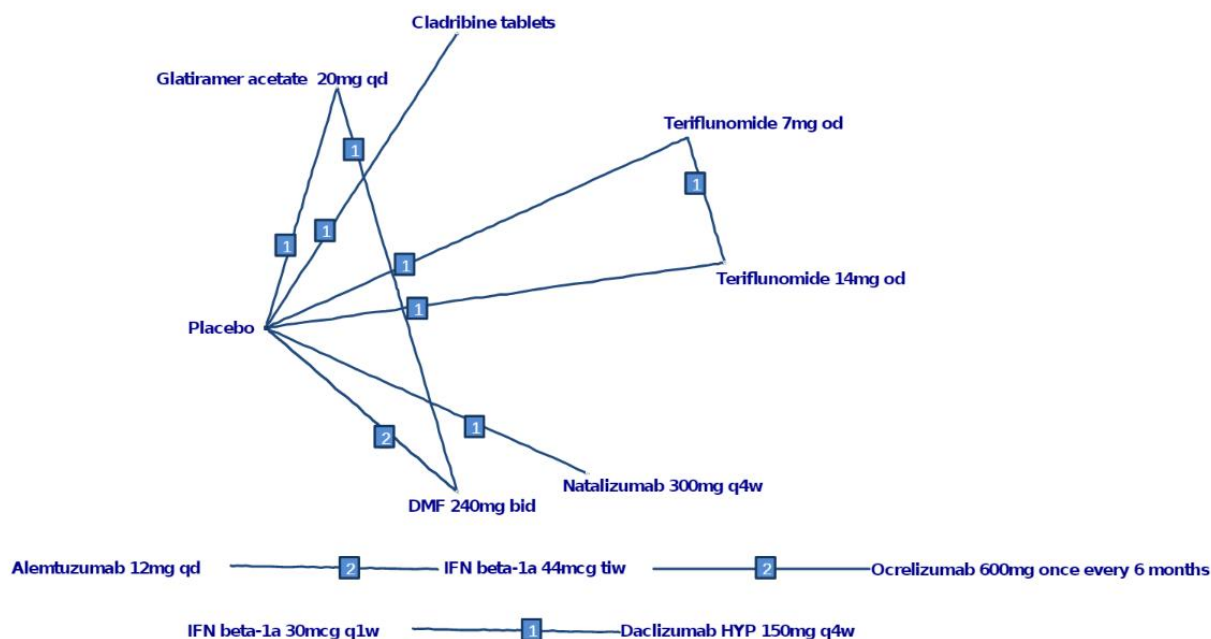


bid – dwa razy dziennie; *DMF* – fumaran dimetylu; *eod* – co drugi dzień; *HYP* – wysokowydajny; *IFN* – interferon; *od* – raz dziennie; *qd* – na dzień; *q1w* – raz w tygodniu; *q2w* – co 2 tygodnie; *q4w* – co 4 tygodnie; *tiw* – trzy razy w tygodniu

Rysunek 11. Sieć powiązań dla oceny 3 mies. potwierdzonej progresji niepełnosprawności w przebiegu 24 miesięcy

Kolejnym punktem końcowym właściwym do oceny skuteczności był 3mCDP, który rozumiano jako potwierdzona progresja choroby utrzymywała się przez 3 miesiące po 24 miesiącach. Autorzy publikacji w ramach NMA dla 3mCDP po 24 miesiącach uwzględnili wyniki pochodzące z 29 badań dla populacji aktywnego RRMS (model efektów losowych).

U pacjentów z aktywnym RRMS stosowanie kladrybiny wykazano poprawę 3mCDP, która była istotnie większa niż w populacji placebo (HR 0,60, $p < 0,05$) i statystycznie porównywalna z innymi DMD. Porównanie NNT wykazało, że w celu uniknięcia jednego zdarzenia progresji w porównaniu z placebo w okresie 2 lat należy poddać terapii Cla, DF, lub GA od 11 do 15 pacjentów.

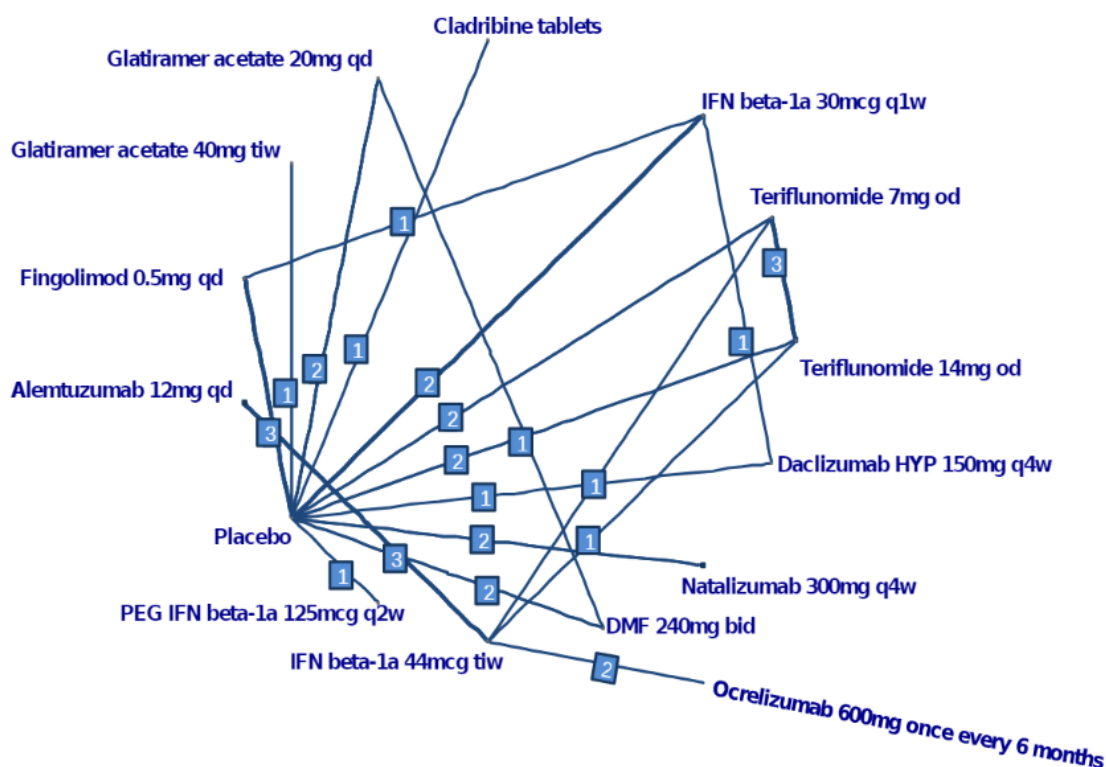


bid – dwa razy dziennie; *DMF* – fumaran dimetylu; *eod* – co drugi dzień; *HYP* – wysokowydajny; *IFN* – interferon; *od* – raz dziennie; *qd* – na dzień; *q1w* – raz w tygodniu; *q2w* – co 2 tygodnie; *q4w* – co 4 tygodnie; *tiw* – trzy razy w tygodniu

Rysunek 12. Sieć powiązań dla oceny skuteczności w osiągnięciu NEDA

Łącznie dla populacji ITT z aktywnym RRMS 5 badań wykorzystano do konstrukcji NMA właściwej do oceny punktu końcowego NEDA po 24 miesiącach, oznaczającego brak zarówno klinicznych jak i radiologicznych cech aktywności stwardnienia rozsianego u pacjentów (model z efektami stałymi). Nie przeprowadzono NMA u pacjentów z HRA+DAT, ponieważ NEDA w tej subpopulacji zaraportowane zostało tylko w badaniu CLARITY. U pacjentów przyjmujących kladrybinę wykazano istotnie zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia NEDA w porównaniu z placebo (OR 4,69), co przełożyło się na istotne różnice w porównaniu z T (OR 2,00), DF (OR 2,72) i GA 20 mg (OR 3,39). NNT dla dodatkowego efektu NEDA w porównaniu z PLC wynosiło 3 dla kladrybiny i wahało się od 6 do 19 dla innych DMD.

Sieć dla oceny bezpieczeństwa



bid – dwa razy dziennie; *DMF* – fumaran dimetylu; *eod* – co drugi dzień; *HYP* – wysokowydajny; *IFN* – interferon; *od* – raz dziennie; *qd* – na dzień; *q1w* – raz w tygodniu; *q2w* – co 2 tygodnie; *q4w* – co 4 tygodnie; *tiw* – trzy razy w tygodniu

Rysunek 13. Sieć powiązań dla oceny bezpieczeństwa – AE

Do oceny bezpieczeństwa uznano za właściwe do włączenia do NMA 25 badań (model efektów losowych), analizie poddano jakiegokolwiek zaraportowane AE w każdym z badań. Definicja AE różniła się w badaniach z główną różnicą w podejściu do punktu odcięcia (np. >10% populacji) i włączeniem nawrotu z powodu stwardnienia rozsianego jako AE. Wyniki wskazują na brak statystycznie istotnej różnicy w ogólnym ryzyku AE dla kladrybiny w tabletkach w porównaniu z placebo i większością DMD. Całkowite ryzyko AE w przypadku kladrybiny było statystycznie porównywalne z innymi doustnymi DMD, wszystkimi schematami IFN-beta i GA 40 mg. Wystąpiło liczbowe, ale nieistotne zwiększenie ogólnego ryzyka AE po zastosowaniu p1a (OR 0,51). Wartość NNH dla kladrybiny wynosiło 19, w porównaniu z 20 dla DMF.

Podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorami właściwymi dla analizy

Tabela 36. Wyniki metaanaliz sieciowych Siddiqui 2018 oraz wnioskodawcy, porównania Cl a vs komparator

Punkt końcowy	Siddiqui 2018		NMA wnioskodawcy	
	HR/OR/RR	95% CrI	HR/OR/RR	95% CrI
ARR [RR]				
1a30	0,52	0,39; 0,68	0,52	0,40; 0,66
1a44	0,63	0,47; 0,84	0,61	0,48; 0,78
1b	0,62	0,47; 0,83	0,59	0,46; 0,76
p1a	0,64	0,44; 0,92	0,64	0,46; 0,88
GA	0,64	0,48; 0,85	0,62	0,49; 0,79

Punkt końcowy	Siddiqui 2018		NMA wnioskodawcy	
	HR/OR/RR	95% CrI	HR/OR/RR	95% CrI
T	0,62	0,46; 0,84	0,62	0,48; 0,80
DF	0,78	0,57; 1,07	0,76	0,58; 0,995
3mCDP [HR]				
1a30	0,78	0,39; 1,54	0,78	0,48; 1,28
1a44	0,93	0,47; 1,83	0,93	0,57; 1,51
1b	0,68	0,39; 1,26	0,67	0,44; 1,00
p1a	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
GA	0,84	0,49; 1,47	0,84	0,57; 1,24
T	0,82	0,47; 1,43	0,82	0,56; 1,21
DF	0,94	0,54; 1,66	0,95	0,64; 1,40
NEDA [OR]				
1a30	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
1a44	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
1b	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
p1a	b.d.	b.d.	1,62	1,02; 2,60
GA	3,39	2,17; 5,35	3,40	2,17; 5,34
T	2,00	1,2; 3,32	2,00	1,21; 3,31
DF	2,72	1,77; 4,21	2,73	1,77; 4,21
AE [OR]				
1a30	1,13	0,49; 2,81	1,00	0,33; 3,22
1a44	0,67	0,13; 3,03	0,59	0,08; 3,98
1b	0,81	0,04; 15,52	2,64	0,56; 11,73
p1a	0,51	0,17; 1,51	0,51	0,13; 2,01
GA	2,23	0,89; 5,69	1,49	0,52; 4,25
T	1,21	0,48; 3,05	1,18	0,36; 3,85
DF	1,02	0,39; 2,7	0,88	0,28; 2,73

Porównując oszacowania wnioskodawcy z danymi zawartymi w publikacji Siddiqui 2018 wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w porównaniu z komparatorami właściwymi, które są refundowane w ramach programu lekowego B.29 nie zmieniło się, a różnice dotyczą głównie kilku setnych części oszacowanych parametrów. Wyjątkiem jest porównanie CrI z DF dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim był roczny wskaźnik nawrotów, zgodnie z metodologią autorzy Siddiqui 2018 przedstawili wyniki dla modelu efektów losowych, z kolei w analizie wnioskodawcy wykazano w oparciu o porównanie

kryteriów informacji o odchyleniu DIC (hierarchiczne uogólnienie modelowania kryterium informacyjnego Akaike, przydatne w problemach wyboru modeli bayesowskich, gdzie rozkłady a posteriori modeli zostały uzyskane za pomocą symulacji Monte Carlo łańcucha Markowa) oraz odchylenia reszt, że lepiej dopasowanym modelem do oceny jest model efektów stałych. W przypadku zmiany na efekt losowy, wartość przedziału wiarygodności staje się nieistotna statystycznie). Wykonana przez wnioskodawcę metaanaliza jest zasadną analizą wrażliwości, zawierającą cenną aktualizację stanu rzeczy wobec danych zebranych w Siddiqui 2018.

Zastosowanie kladrybiny w tabletkach u pacjentów z RRSM wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia nawrotu, rozumianego jako rzut SM w ciągu roku w porównaniu ze wszystkimi finansowanymi technologiami, za wyjątkiem fumaranu dimetylu, z którym jest porównywalny. Kladrybina przyczynia się również do istotnego zwiększenia szansy na brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej po okresie dwóch lat, wobec dostępnych dla porównań opcji terapeutycznych. Nie wykazano jednak różnic w efekcie ochronnym przed postępem niepełnosprawności rozumianym przez potwierdzoną progresję choroby utrzymującą się przez 3 okresy miesięcy po 24 miesiącach od zastosowania oraz rozpowszechnieniu działań niepożądanych ogółem zgłaszanych przez pacjentów.

4.2.1. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Pfeuffer 2021

Prospektywna ocena kohorty pacjentów z SM leczonych kladrybiną z dwóch ośrodków w Niemczech. Analizie poddano nawroty, pogorszenie niepełnosprawności i występowanie nowych lub powiększających się zmian w obrazowaniu rezonansem magnetycznym (MRI) w obrazach T2, a także liczbę limfocytów i zakażenia wirusem opryszczki. Dane dotyczące pacjentów pozyskiwano od listopada 2017 r. do marca 2021 r. Uwzględniono pacjentów z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji. Kryteriami wykluczenia były postępująca postać stwardnienia rozsianego, niezdolność do poddania się badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), obecność innych zaburzeń autoimmunologicznych niż stwardnienie rozsiane oraz historia chorób nowotworowych lub wcześniejsza ekspozycja na substancje cytostaticzne. Pacjenci, którzy opóźnili drugi cykl leczenia kladrybiną po 13 miesiącu z powodu trwającej pandemii koronawirusa 2019 (COVID-19) byli oceniani tylko do tego czasu.

Łącznie uwzględniono 270 pacjentów, dwóch pacjentów utracono z obserwacji, 97 (36%) pacjentów nie było wcześniej leczonych, pozostali byli leczeni różnymi DMD. Wśród leczonych DMD, 74 (27%) pacjentów otrzymało jeden, 49 (18%) wcześniejsze otrzymało dwa DMD, a 50 (19%) trzy lub więcej. Mediana wieku wynosiła 39 lat, z kolei mediana czasu trwania RRSM 6 lat, mediana wyniku EDSS wyniosła 2,0, co wskazuje na małe obciążenie niepełnosprawnością.

Łącznie zaobserwowano 85 nawrotów u 69 pacjentów po kladrybinie w porównaniu do 279 nawrotów u 191 pacjentów w roku poprzedzającym indukcję (132 nawroty w ciągu 6 miesięcy przed indukcją kladrybiny). Mediana czasu do pierwszego nawrotu wyniosła 9 miesięcy, u 40 pacjentów wystąpił w ciągu pierwszego roku leczenia. Pogorszenia niepełnosprawności w okresie obserwacji odnotowano dla 65 pacjentów. Wyniki EDSS, jak również całkowite obciążenie zmianami T2 w czasosce, pozostały stabilne u większości pacjentów. W ocenie MRI wykazano 218 nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2 u 104 pacjentów. Ogólnie rzecz biorąc, częstość nawrotów znacznie spadła w porównaniu z ostatnim 6-miesięcznym okresem przed indukcją.

Stamatellos 2021

Badanie jest studium case/noncase (cases zdefiniowano jako wszystkie, spełniające przyjęte kryteria włączenia zgłoszenia do FAERS uwzględniające nowotwór jako zgłaszane zdarzenie niepożądane; pozostałe zgłoszenia spośród spełniających kryteria selekcji, niezawierających zgłoszenia nowotworu, stanowiły non-cases), ponieważ brakuje odpowiednich wytycznych dla tego typu badań, zastosowano się do narzędzia STROBE, aby zapewnić dokładne i kompletne raportowanie wyników. Dane z Systemu Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych Agencji ds. Żywności i Leków – FAERS zostały wyodrębnione z lat 2004-2020. Po oczyszczeniu danych, obliczono surowe i skorygowane zgłoszone ilorazy szans (cROR i aROR) dla wystąpienia nowotworów dla DMD z interferonem beta-1a jako lekiem referencyjnym.

Całkowita liczba zgłoszeń zarejestrowanych w FAERS od pierwszego kwartyla 2004 r. do drugiego kwartyla 2020 r. wyniosła 17 576 179. Łącznie 945 540 zgłoszeń dotyczyło DMD (kladrybina, siponimod, Ocr, AL, T, GA, Fin, DF, Nat, p1a, 1b i 1a). Ostateczna próbka składała się z 164 558 rekordów. Jeśli chodzi o pierwotny punkt końcowy nowotworów złośliwych lub nieokreślonych (SMQ), nie wykryto sygnału bezpieczeństwa dla żadnego

z DMD. Wszystkie DMD rzadziej wiązały się z nowotworami złośliwymi lub nieokreślonymi (SMQ) ($1 < aROR$). W przypadku nowotworów hematologicznych (guzy złośliwe hematologiczne [SMQ] lub guzy hematologiczne o nieokreślonej złośliwości [SMQ]), octan glatirameru ($aROR$ 1,10, 95% CI 0,76; 1,53, $p=0,609$ nie był związany z wynikiem, Siponimod nie miał żadnego przypadku, kladrybina i okrelizumab miały po jednym przypadku, a pozostałe DMD były zgłaszane rzadziej niż interferon beta-1a ($aROR < 1$). W przypadku guzów litych (niehematologiczne nowotwory złośliwe [SMQ] lub niehematologiczne guzy o nieokreślonej złośliwości [SMQ]) również nie wykryto potencjalnych sygnałów bezpieczeństwa. Każda z ocenionych terapii była związana z istotnie statystycznie niższą szansą zgłoszenia nowotworu złośliwego lub o nieokreślonej złośliwości niż referencyjna terapia interferonem beta-1a.

Wybrane informacje na podstawie ChPL Mavenclad

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Mavenclad

Obserwacja hematologiczna

Mechanizm działania kladrybiny jest ściśle związany ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Wpływ na liczbę limfocytów jest zależny od dawki. W badaniach klinicznych obserwowano również zmniejszenie liczby neutrofilii, liczby krwinek czerwonych, hematokrytu, hemoglobiny i liczby płytek krwi w porównaniu z wartościami początkowymi, chociaż parametry te zazwyczaj pozostają w prawidłowym zakresie.

Można oczekiwać wystąpienia addytywnych hematologicznych działań niepożądanych w przypadku podawania kladrybiny przed lub jednocześnie z innymi substancjami wpływającymi na profil hematologiczny.

Liczbę limfocytów należy oznaczyć:

- przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD w roku 1,
- przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD w roku 2,
- 2 miesiące i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia w każdym roku leczenia. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się do wartości poniżej 500 komórek/ mm^3 , należy ją aktywnie monitorować do czasu ponownego wzrostu wartości.

Zakażenia

Kladrybina może zmniejszać odpowiedź immunologiczną organizmu i może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń. Przed rozpoczęciem stosowania kladrybiny należy wykluczyć zakażenie HIV, aktywną gruźlicę i aktywne zapalenie wątroby. Mogą się uaktywnić utajone zakażenia, w tym gruźlica lub wirusowe zapalenie wątroby. Z tego powodu należy przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku utajonych zakażeń, zwłaszcza gruźlicy i wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, przed rozpoczęciem leczenia w roku 1 i roku 2.

Rozpoczęcie stosowania produktu MAVENCLAD należy opóźnić aż do odpowiedniego wyleczenia zakażenia.

Opóźnienie rozpoczęcia stosowania kladrybiny należy rozważyć również u pacjentów z ostrym zakażeniem, aż do całkowitego opanowania zakażenia. Szczególną uwagę zaleca się w przypadku pacjentów z brakiem ekspozycji na wirus ospy wietrznej i półpaśca w wywiadzie. Przed rozpoczęciem leczenia kladrybiną zaleca się szczepienie pacjentów bez obecności przeciwciał. Rozpoczęcie leczenia produktem MAVENCLAD należy odroczyć o 4-6 tygodni, w celu umożliwienia wystąpienia pełnego działania szczepionki.

Częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów stosujących kladrybinę. Jeśli liczba limfocytów zmniejszy się poniżej 200 komórek/ mm^3 , należy rozważyć profilaktykę przeciw opryszczce, zgodnie ze standardową praktyką podczas limfopenii stopnia 4. Pacjentów z liczbą limfocytów poniżej 500 komórek/ mm^3 należy aktywnie obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zakażenia, zwłaszcza półpasiec. Jeśli pojawią się takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy rozpocząć leczenie przeciwzakaźne zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Można rozważyć przerwanie lub opóźnienie stosowania produktu MAVENCLAD aż do całkowitego ustąpienia zakażenia.

Wśród pacjentów otrzymujących kladrybinę drogą pozajelitową w leczeniu białaczki włochatokomórkowej w różnych schematach leczenia zgłaszano przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML). W bazie danych badań klinicznych dotyczących stosowania kladrybiny w leczeniu stwardnienia rozlanego (1 976 pacjentów, 8 650 pacjentolat) nie zgłoszono żadnego przypadku PML. Jednak przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD należy wykonać początkowe badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) (zwykle w ciągu 3 miesięcy).

Nowotwory złośliwe

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

Produkt MAVENCLAD jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwardnieniem rozlanym z aktywnymi nowotworami złośliwymi. Przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD u pacjentów z uprzednio występującym nowotworem złośliwym należy przeprowadzić indywidualną ocenę korzyści do ryzyka. Pacjentom leczonym produktem MAVENCLAD należy zalecić stosowanie się do standardowych wytycznych przesiewowych w kierunku nowotworu.

Antykoncepcja

Przed rozpoczęciem leczenia w roku 1. i roku 2. kobietom w wieku rozrodczym i mężczyznom zdolnym do splotzenia dziecka należy udzielić informacji o możliwości poważnego ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży poprzez stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia kladrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.

W czasie leczenia kladrybiną i w ciągu co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, leczeni mężczyźni muszą stosować odpowiednie środki, by zapobiec ciąży u swoich partnerek.

Transfuzje krwi

U pacjentów wymagających przetoczenia krwi, przed podaniem zalecane jest napromienianie komórkowych składników krwi w celu zapobiegnięcia wystąpieniu związanej z przetoczeniem reakcji „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. transfusion-related graft-versus-host disease). Zaleca się konsultację z hematologiem.

Zmiana leczenia na kladrybinę i z kladrybiny

U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem stosowania produktu MAVENCLAD należy wziąć pod uwagę mechanizm działania i czas trwania działania drugiego produktu leczniczego. Należy również wziąć pod uwagę potencjalne działanie addytywne na układ immunologiczny, jeśli takie produkty lecznicze są stosowane po leczeniu produktem MAVENCLAD. W przypadku zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu stwardnienia rozlanego należy na wstępie wykonać badanie MRI (patrz podpunkt „Zakażenia” powyżej).

Zaburzenia czynności wątroby

Chociaż znaczenie czynności wątroby w eliminacji kladrybiny jest uznawane jako nieistotne, ze względu na brak danych stosowanie produktu MAVENCLAD nie jest zalecane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>6 według skali Childa-Pugha).

Niekliniczna ocena bezpieczeństwa farmakologicznego i toksykologicznego kladrybiny na modelach zwierzęcych odpowiednich dla oceny bezpieczeństwa stosowania kladrybiny nie przyniosła istotnych danych innych niż te przewidywane zgodnie z mechanizmem farmakologicznym kladrybiny. Głównymi narządami docelowymi zidentyfikowanymi w badaniach toksykologii po podaniu wielokrotnym drogami pozajelitowymi (dożylnie lub podskórnie) do 1 roku u myszy i małp były układy limfatyczny i krwiotwórczy. Innymi narządami docelowymi po dłuższym podawaniu (14 cykli) kladrybiny małpom drogą podskórną były nerki (kariomegalia nabłonka kanalików nerkowych), nadnercza (atrofia kory i zmniejszenie wakuolizacji), układ pokarmowy (atrofia błony śluzowej) i jądra. Wpływ na nerki obserwowano również u myszy.

Mutagenność

Kladrybina jest włączana do łańcuchów DNA oraz hamuje syntezę i naprawę DNA. Kladrybina nie indukowała mutacji genów u bakterii ani w komórkach ssaków, ale miała działanie klastogenne powodując uszkodzenie

chromosomów w komórkach ssaków in vitro w stężeniu 17-krotnie większym niż oczekiwane klinicznie C_{max} . Klastogenność in vivo u myszy wykryto przy 10 mg/kg, co było najmniejszą badaną dawką.

Rakotwórczość

Potencjał rakotwórczy kladrybiny oceniano w długoterminowym 22-miesięcznym badaniu z podawaniem podskórnym u myszy i krótkoterminowym 26-tygodniowym badaniu z podawaniem drogą doustną u myszy transgenicznym.

- W długoterminowym badaniu rakotwórczości u myszy, największa zastosowana dawka wynosiła 10 mg/kg, której genotoksyczność potwierdzono testem mikrojądrowym u myszy (równowartość około 16-krotności oczekiwanej ludzkiej ekspozycji w oparciu o AUC u pacjentów przyjmujących maksymalną dawkę dobową 20 mg kladrybiny). U myszy nie obserwowano większej częstości występowania zaburzeń limfoproliferacyjnych ani innych rodzajów nowotworów (z wyjątkiem nowotworów gruczołu Hardera, głównie gruczolaków). Nowotwory gruczołów Hardera nie są uznawane za istotne klinicznie, ponieważ u ludzi nie występują porównywalne struktury anatomiczne.
- W krótkoterminowym badaniu rakotwórczości u myszy Tg rasH2 po zastosowaniu każdej dawki do 30 mg/kg na dobę (równowartość około 25-krotności oczekiwanej ludzkiej ekspozycji w oparciu o AUC u pacjentów przyjmujących maksymalną dawkę dobową 20 mg kladrybiny) nie obserwowano związanego z kladrybiną zwiększenia występowania zaburzeń limfoproliferacyjnych ani innych rodzajów nowotworów.

Kladrybinę badano również w trwającym 1 rok badaniu na małpach z podaniem podskórnym. W badaniu nie obserwowano zwiększonej częstości występowania zaburzeń limfoproliferacyjnych ani żadnych przypadków nowotworów. Chociaż kladrybina może mieć potencjał genotoksyczny, długoterminowe dane uzyskane w badaniach na myszach i małpach nie potwierdzają istotnego wzrostu ryzyka rakotwórczości u ludzi.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Mavenclad. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 8 450 pacjentów. 6 312 (75%) pochodziło z Europy, 1 677 (20%) z Ameryki Północnej i Południowej. Najwięcej działań zareportowano w roku 2021 – 2 612. Większość zgłaszano u kobiet (69%), co potwierdza międzynarodowy poziom odzwierciedlenia epidemiologii w populacji polskiej.

Tabela 37. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Mavenclad wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		2 661
	zmęczenie	1 186
	złe samopoczucie	316
	przecucie dyskomfortu	242
Zaburzenia systemu nerwowego		2 600
	bóle głowy	835
	nawrót SM	638
	zawroty głowy	307
Infekcje		1 960
	zapalenie nosogardzieli	347
	Herpes zoster	223
	zapalenie układu moczowego	182
Diagnostyczne		1 387
	obniżony poziom limfocytów	819
	spadek/wzrost masy ciała	164
	podwyższony poziom ALT	49

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		1 219
	nudności	572
	biegunka	151
	wymioty	142
Zaburzenia związane z kondycją skóry i tkanki podskórnej		1 202
	łysienie	306
	wysypka	224
	świąd	205
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		758
	bóle kończyn	148
	bóle pleców	128
	bóle stawów	120

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

Na dzień 05.11.2021 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Mavenclad.

5. Ocena analizy ekonomicznej

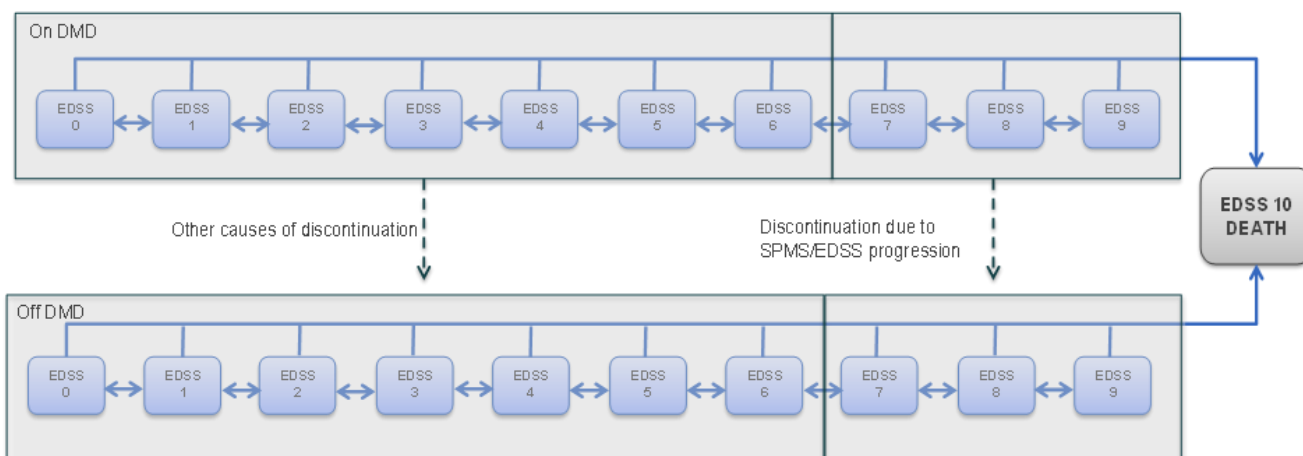
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy była oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach wnioskowanego programu lekowego,

Stosowanie kladrybiny porównano w analizie użyteczności kosztów ze wszystkimi lekami dostępnymi w programie B.29, tj. interferonem beta-1a (osobno produkty Rebif i Avonex), interferonem beta-1b, peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem. Perspektywa NFZ, wspólna (NFZ + pacjenta) oraz społeczna, horyzont dożywotni (50-letni). Wnioskodawca przedstawił model Markowa obejmujący w wersji podstawowej 11 stanów zdrowia wg EDDS z aktywnym leczeniem, 11 stanów wg EDSS z leczeniem objawowym oraz stan zgon. Szczegółową konstrukcję modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 14. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przedstawionej w ramach analizy klinicznej metaanalizy sieciowej.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków, diagnostyki i monitorowania, koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z realizacją programu, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, stanów zdrowia (zależne od EDSS pacjenta) oraz koszty rzutów SM.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej za Selmaj 2017. Redukcja użyteczności związana z rzutem SM za Orme 2007. W modelu uwzględniono również spadki użyteczności związane z wystąpieniem

działań niepożądanych na podstawie innych analiz dotyczących SM (szczegóły patrz ss. 100-102 AE wnioskodawcy).

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (kladrybina vs komparator)		ICER [zł/QALY] (kladrybina vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Z RSS					
Kladrybina		12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	261 973	11,363		1,009	
Octan glatirameru	208 085	11,324		1,049	
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	248 971	11,273		1,100	
Interferon beta-1a (Avonex)	247 623	11,326		1,047	
Interferon beta-1b	265 518	11,358		1,015	
Peginterferon beta-1a	238 630	11,285		1,088	
Teryflunomid	246 933	11,338		1,035	
Bez RSS					
Kladrybina		12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	261 973	11,363		1,009	
Octan glatirameru	208 085	11,324		1,049	
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	248 971	11,273		1,100	
Interferon beta-1a (Avonex)	247 623	11,326		1,047	
Interferon beta-1b	265 518	11,358		1,015	
Peginterferon beta-1a	238 630	11,285		1,088	
Teryflunomid	246 933	11,338		1,035	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kladrybiny w miejsce leków z programu B.29 jest [redacted] z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania kladrybina vs octan glatirameru wyniósł [redacted] i 189 tys. zł bez RSS. Dla pozostałych porównań ICUR wyniósł [redacted] i od 135 do 151 tys. bez RSS. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 166 758 zł.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta)

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (kladrybina vs komparator)		ICER [zł/QALY] (kladrybina vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Z RSS					
Kladrybina	██████████	12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	279 625	11,363	██████████	1,009	██████████
Octan glatirameru	225 814	11,324	██████████	1,049	██████████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	266 872	11,273	██████████	1,100	██████████
Interferon beta-1a (Avonex)	265 405	11,326	██████████	1,047	██████████
Interferon beta-1b	283 164	11,358	██████████	1,015	██████████
Peginterferon beta-1a	256 530	11,285	██████████	1,088	██████████
Teryflunomid	264 660	11,338	██████████	1,035	██████████
Bez RSS					
Kladrybina	██████████	12,373	-	-	-
Fumaran dimetylu	279 625	11,363	██████████	1,009	██████████
Octan glatirameru	225 814	11,324	██████████	1,049	██████████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	266 872	11,273	██████████	1,100	██████████
Interferon beta-1a (Avonex)	265 405	11,326	██████████	1,047	██████████
Interferon beta-1b	283 164	11,358	██████████	1,015	██████████
Peginterferon beta-1a	256 530	11,285	██████████	1,088	██████████
Teryflunomid	264 660	11,338	██████████	1,035	██████████

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kladrybiny w miejsce leków z programu B.29 jest ██████████ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowany ICUR dla porównania kladrybina vs octan glatirameru wyniósł ██████████ RSS i 186 tys. zł bez RSS. Dla pozostałych porównań ICUR wyniósł ██████████ i od 129 do 156 tys. bez RSS. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progmem opłacalności w wysokości 166 758 zł.

Wnioskodawca przedstawił również oszacowania z perspektywy społecznej, które uwzględniają koszty opieki nieformalnej oraz utraconej produkcji w wyniku nieobecności w pracy lub trwałej niezdolności do pracy. ICUR dla porównania kladrybina vs octan glatirameru wyniósł 26 tys. zł w wariacie bez uwzględniania RSS. Dla pozostałych porównań kladrybina jest interwencją dominującą (tańsza i lepsza).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Tabela 40. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy

Komparator	Progowa cena zbytu netto leku Mavenclad [zł]		
	1 tabletki à 10 mg	4 tabletki à 10 mg	6 tabletek à 10 mg
Perspektywa NFZ			
Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
Octan glatirameru	████████	████████	████████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████
Interferon beta-1b	████████	████████	████████
Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████
Teryflunomid	████████	████████	████████
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)			
Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
Octan glatirameru	████████	████████	████████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████
Interferon beta-1b	████████	████████	████████
Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████
Teryflunomid	████████	████████	████████
Perspektywa społeczna			
Fumaran dimetylu	████████	████████	████████
Octan glatirameru	████████	████████	████████
Interferon beta-1a (Rebif 44µg)	████████	████████	████████
Interferon beta-1a (Avonex)	████████	████████	████████
Interferon beta-1b	████████	████████	████████
Peginterferon beta-1a	████████	████████	████████
Teryflunomid	████████	████████	████████

⁷ 166 758 zł

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi kladrybiny nad refundowanymi komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił ranking CUR, a następnie oszacował cenę, przy której całkowite koszty w ramieniu kladrybiny oszacowane w modelu ekonomicznym nie są wyższe niż koszty oszacowane w ramieniu komparatora z najniższym CUR, tj. octanem glatirameru. Tym samym zrównano koszty przy założeniu różnic w skuteczności terapii, co nie odpowiada zapisom § 5. ust. 6. pkt 1-3 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych, tj. zrównaniu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i kosztów technologii opcjonalnej. Wnioskodawca argumentuje, „

Podsumowując wnioskodawca przedstawił oszacowania wynikające z art. 13 ustawy o refundacji, jednak były one niezgodne z wymaganiami minimalnymi. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie, zakładając brak różnic w skuteczności terapii.

Tabela 41. Oszacowania urzędowych cen zbytu zrównujących koszty względem octanu glatirameru przy założeniu różnic w skuteczności terapii – analiza wnioskodawcy [zł]

Perspektywa	1 tabletki à 10 mg	4 tabletki à 10 mg	6 tabletek à 10 mg
NFZ			
Wspólna (NFZ + pacjenta)			
Spoleczna			

Koszt octanu glatirameru w wysokości 1,36 zł za mg (patrz rozdział 6.1.2 Dane wejściowe do modelu) przyjęto na podstawie danych NFZ. Nie uwzględniono innych kosztów niż koszty leków. Dawkowanie octanu glatirameru (20 mg na dobę) i kladrybiny jak w modelu wnioskodawcy. Przyjęto czteroletni horyzont czasowy zgodnie z zapisami ChPL Mavenclad. Należy zaznaczyć, że oszacowane ceny będą rosły wraz z wydłużaniem horyzontu czasowego, ponieważ koszt komparatora będzie się zwiększał przy niezmiennym koszcie kladrybiny.

Tabela 42. Oszacowania urzędowych cen zbytu zrównujących koszty względem octanu glatirameru przy założeniu braku różnic w skuteczności terapii – analiza AOTMiT [zł]

1 tabletki à 10 mg	4 tabletki à 10 mg	6 tabletek à 10 mg

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Mavenclad, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. octanu glatirameru wynosi

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano takie parametry jak skuteczność kladrybiny, prawdopodobieństwo przerwania leczenia, użyteczności czy model uwzględniający 21 stanów (łącznie 27 scenariuszy). Analizy wrażliwości prawidłowe.

W przypadku przyjęcia 20-letniego horyzontu czasowego i progresji niepełnosprawności wg CDP3M ICUR z uwzględnieniem RSS Podobnie przy przyjęciu minimalnej skuteczności kladrybiny ICUR z RSS Prawdopodobieństwa użyteczności kosztowej w zależności od komparatora.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie/niezgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (50-letni)
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
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Wybór komparatorów prawidłowy.

Wnioskodawca słusznie wskazuje, że jednym z ograniczeń przedstawionej analizy ekonomicznej jest brak modelowania kolejnych linii leczenia. W modelu ekonomicznym wnioskodawcy pacjenci po zakończeniu leczenia kladrybiną lub jednym z komparatorów przechodzą na leczenie objawowe, co nie odpowiada praktyce klinicznej leczenia SM. Wnioskodawca stoi na stanowisku, że uwzględnienie kolejnych linii leczenia wprowadziłoby istotną komplikację do modelu i utrudniłoby interpretację wyników analizy ekonomicznej.

Analitycy Agencji jedynie częściowo podzielają stanowisko wnioskodawcy. Uwzględnienie kolejnych linii leczenia rzeczywiście wymagałoby rozbudowy już skomplikowanego modelu ekonomicznego, jednak aktualny model wnioskodawcy znacząco odbiega od praktyki klinicznej, co podważa zasadność wykorzystania otrzymanych wyników do oceny użyteczności kosztowej kladrybiny.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację zewnętrzną na podstawie badań Brown 2014, Damasceno 2013, Lunde 2017 i Reder 2014. Porównywano średnie zmiany stanu wg EDSS, średnią częstość rzutów i przeżycie całkowite.

Wnioskodawca odnalazł 18 analiz farmakoekonomicznych dotyczących kladrybiny, jednak jedynie w jednej analizie Zięba 2020 porównano się z lekami stosowanymi w programie B.29 w pierwszej linii leczenia. Analiza Zięba 2020 opiera się na podobnych założeniach co analiza wnioskodawcy, dotyczy warunków polskich i została przeprowadzona z perspektywy NFZ. W analizie Zięba 2020 kladrybina była efektywna kosztowo względem wszystkich komparatorów oprócz octanu glatirameru i peginterferonem beta-1a. Wnioski z obydwu analiz są zbieżne. Jako źródło różnic wnioskodawca wskazał przede wszystkim ceny porównywanych leków, w szczególności ceny kladrybiny.

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.

Wnioskodawca przedstawił oszacowania wynikające z art. 13 ustawy o refundacji, jednak były one niezgodne z wymaganiami minimalnymi. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie, zakładając brak różnic w skuteczności terapii (patrz 5.2.2 *Wyniki analizy progowej*).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mavenclad (kladrybina) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Rozpatrywany wniosek stanowi rozszerzenie dostępności doustnej kladrybiny dla pacjentów na wcześniejszym stadium choroby → [REDAKTOWANE]. W ramach AWB wnioskodawcy oceniono również etyczne, społeczne, prawne i organizacyjne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa wspólna, obejmująca perspektywę NFZ i pacjenta, ze względu na tożsamość ponoszonych kosztów została pominięta. W analizie nie uwzględniano kosztów uzależnionych od indywidualnego stanu chorego oraz kosztów utraconej produktywności.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z RRSM odbywa się w ramach programów lekowych B.29 oraz B.46., uwzględniając finansowanie kladrybiny w B.46. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji kladrybiny [REDAKTOWANE], czyli rozszerzenia dostępności dla pacjentów.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej wielkości populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla cen komparatorów, ceny i zużycia technologii wnioskowanej, liczebności populacji, uwzględnienia kosztów ponoszonych z tytułu leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania prognozy liczby chorych, u których technologia wnioskowana będzie stosowana wnioskodawca przeprowadził przegląd danych z polskiego Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – RejSM, funkcjonującego od 2012 r. oraz danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ. Zgodnie z oszacowaniem chorobowość RRSM wynosi aktualnie 29,4 tys. osób (66,5% z 44,3 tys. osób), z czego około 16 tys. osób (ok. 55%; dane za 2020 r.) jest objętych programami leczenia stwardnienia rozsianego B.29 i B.46.

W analizie wnioskodawcy liczebność populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu refundacyjnemu dla kladrybiny w tabletkach analizowano w podziale na następujące grupy: [REDAKTOWANE]

Jako populację maksymalną obejmującą pacjentów spełniających nowe kryteria do zastosowania kladrybiny we wnioskowanym programie lekowym oszacowanie wyniosło około [redacted] pacjentów, wskazano, że dodatkowo objętych programem B.46 będzie około 1,8 tys. Wnioskodawca przedstawił również oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana, zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi NFZ liczba pacjentów otrzymujących kladrybinę wyniosła 92.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej w 2020 roku w ramach programu B.29 leczonych było 15 107 pacjentów, z kolei w B.46 leczono 1 883 pacjentów, różnica z oszacowaniem wnioskodawcy wyniosła około tysiąca pacjentów. Ponadto zgodnie z wynikami, kladrybinę w tabletkach przyjmowało 96 pacjentów. Mając na uwadze powyższe analitycy Agencji uznali oszacowania wnioskodawcy za wiarygodne.

Udziały

Udziały technologii lekowych w programie B.29 wnioskodawca określił na podstawie liczby rocznych pacjentoterapii I linii leczenia na podstawie danych z DGL NFZ za 2020 rok. Wnioskodawca stwierdza, że nie zaobserwowano znaczących zmian w strukturze udziałów poszczególnych leków między rokiem 2019 a 2020.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdziale 3.3 *Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej*, na rysunku 1 zwizualizowano jak istotne zmiany w strukturze stosowanych opcji terapeutycznych w ramach B.29 miały miejsce. Szczególną uwagę zwraca szybko rosnący trend przejmowania znacznych udziałów przez fumaran dimetylu oraz teryflunomid na rzecz pozostałych opcji terapeutycznych. Należy przyznać, że wnioskodawca nie dysponował danymi pozwalającymi na analizę individual patients data, jednak zgodnie ze sztuką HTA w procesie refundacyjnym należy dołożyć wszelkich starań w celu zdobycia pełnych i wiarygodnych informacji dotyczących aktualnego stanu rzeczy, umożliwiającego przeprowadzenie właściwych prognoz. Na podstawie pozyskanych danych w trakcie badania przeprowadzonego przez Agencję można opracować macierz prawdopodobieństwa przejść pacjentów pomiędzy wszystkimi opcjami dostępnymi zarówno w B.29 jak i w B.46 począwszy od roku 2014 do końca roku 2020 uwzględniając przy tym zmianę warunków refundacyjnych oraz pojawiające się nowe opcje terapeutyczne.

Udziały technologii wnioskowanej i komparatorów w scenariuszu nowym określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród specjalistów w dziedzinie neurologii:

[redacted] (ankietowana również przez Agencję), [redacted]. Istotnym jest fakt, że uzyskane w ten sposób informacje uzależnione są od prywatnych doświadczeń specjalistów, wiążą się z wysoką heterogenicznością, na co zwrócił uwagę również wnioskodawca przez co są mniej wiarygodne, niż rzetelne badanie rynku oparte o wysoce wiarygodne dane z rzeczywistej praktyki.

Tabela 44. Udziały wnioskowanej technologii*

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
minimalny	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]

Należy mieć na uwadze, że osiągnięcie w populacji pacjentów z RRSM udziału [redacted] w drugim roku refundacji wydaje się możliwe do wystąpienia. Zważywszy na wyniki analizy klinicznej, najbardziej porównywalną technologią w parametrach skuteczności i bezpieczeństwa jest fumaran dimetylu. Decyzja o objęciu DF refundacją została wydana w drugiej połowie 2016 roku, mimo to do końca tego roku odnotowano rozpowszechnienie 3,05% pacjentoroku terapii w postaci wyłącznej monoterapii DF, kolejne 1,7% udziałów stanowili pacjenci, którzy przerwali terapię interferonem beta-1b, 1,33% udziałów stanowili pacjenci przechodzący z 1a(30), 1,24% przechodzący z GA oraz 0,5% udziałów jako pacjentów przechodzących ze stosowania 1a(44). Po kilku miesiącach pierwszego roku refundacji DF umocował się na pozycji technologii z łącznym udziałem 6,5% pacjentoterapii rocznych.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków; podania lub wydania leków; premedykacji towarzyszącej podaniu leków; monitorowania leczenia w ramach programów lekowych; leczenia zdarzeń niepożądanych oraz rzutów choroby. W analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Koszty kladrybiny w modelu przyjęto zgodnie ze złożonym wnioskiem, całkowity czas terapii wynosi maksymalnie 20 dni w ciągu pierwszych dwóch lat, a w ciągu kolejnych 2 lat pacjent pozostaje bez aktywnego leczenia. Koszty technologii opcjonalnych słusznie przyjęto na podstawie wyników z postępowań przetargowych pochodzących z bazy cen leków MEDI.price dostępnej w serwisie GET MEDI.

Tabela 45. Oszacowania cen jednostkowych oraz rocznej kwoty refundacji w porównaniu z wynikami badania rzeczywistej praktyki, przeprowadzonego przez Agencję

Technologia	Analiza wnioskodawcy		Wynik badania rzeczywistej praktyki, przeprowadzonego przez Agencję	
	Cena za jednostkę	Roczna kwota refundacji	Cena za jednostkę	Roczna kwota refundacji
DF	██████████	██████████	0,15 zł	22 884,03
GA	██████████	██████████	1,36 zł	7 813,15 zł
1a(30)	██████████	██████████	15,69 zł	23 342,97 zł
1a(44)	██████████	██████████	4,61 zł	28 376,38 zł
1b	██████████████████	██████████	0,45 zł	23 228,15 zł
p1a	██████████	██████████	7,83 zł	23 149,03 zł
T	██████████	██████████	4,59 zł	21 435,30 zł

Należy zwrócić uwagę na rozbieżności w oszacowaniach przeprowadzonych przez wnioskodawcę, we wszystkich przypadkach wnioskodawca przedstawił kwotę ██████████ niż wynikająca z rzeczywistej praktyki. Jednak analitycy Agencji w stosownym rozdziale 3.3 zwrócili uwagę na ograniczenia wynikające z analizy zawartości bazy danych, które mogą wynikać z przyczyn, a w niektórych przypadkach zostaną wyjaśnione w odpowiednim trybie. Pomimo zidentyfikowanych ograniczeń, uznano jednoznacznie, że dane są rzeczywiste stanowiąc odzwierciedlenie faktycznego stanu rzeczy. Wiarygodność oszacowania Agencji wzmocniona jest również faktem uwzględnienia pewnych odsetków pacjentów stosujących modyfikację sposobu dawkowania, okresowo przerywających leczenie w ramach programu, nowo włączanych do leczenia oraz pacjentów z dyskontynuacją.

Zgodnie z katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, przyjęto że koszt jednostkowy badań diagnostycznych w ramach programów lekowych B.29 i B.46 jest tożsamy i wynosi 1 671,00 zł. W badaniu Agencji wykazano, że w 2020 r. w ramach B.29 wykonano 55 375 świadczeń diagnostycznych ze średnią wartością 339,89 zł z kolei w B.46 8 026 świadczeń o średniej wartości 247,60 zł, średni koszt diagnostyki na pacjenta rocznie wyniósł w przybliżeniu 2,5 tys. zł.

Przedstawiono również oszacowanie rocznego kosztu świadczeń związanych z realizacją programu, w przeliczeniu na jednego pacjenta. Wnioskodawca przyjął koszt 4 wizyt w AOS na poziomie 1 297,92 zł. Uwagę analityków zwróciła struktura udzielanych świadczeń w ramach rzeczywistej praktyki, w 2020 roku przyjęcia w trybie ambulatoryjnym (zarówno świadczenie podstawowe jak i świadczenie wizyta raz na trzy miesiące) zostało sprawozdane łącznie 73 tys. razy u 15 365 pacjentów, czyli 4,75 wizyty ambulatoryjnej na pacjenta.

Jednostkowy koszt leczenia rzutu choroby oszacowano na podstawie badania Selmaj 2017 – 2 060,84 zł z perspektywy płatnika publicznego, liczbę rzutów choroby dla poszczególnych DMD wyznaczono w oparciu o założenia modelu kosztów-żyteczności.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz koszty jednostkowe zaczerpnięto z modelu kosztów-żyteczności w ramach analizy ekonomicznej. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, uwzględniono w analizie wrażliwości.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów		
Pacjenci, stosujący technologię w scenariuszu istniejącym	92 pacjentów (stan na 2020 r.)	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ bez RSS		Perspektywa NFZ z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
oszacowanie	350 480 900,00 zł	359 068 800,00 zł	350 480 900,00 zł	359 068 800,00 zł
Scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty kladrybiny				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Do oszacowania wydatków budżetowych w scenariuszu istniejącym wykorzystano koszty leków oraz świadczeń w oparciu o dane NFZ o liczbie świadczeń rozliczonych w 2020 r., i kosztach jednostkowych w 2020 r. Przyjęta prognoza oszacowań na następne lata wyniosła 350,5 mln zł w pierwszym analizowanym roku oraz 359 mln zł w kolejnym roku będącym przedmiotem analiz. Wyniki badania Agencji wskazują, że łączne obciążenie budżetu płatnika publicznego z tytułu leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, rozumianych jako pacjentów w programie B.29 oraz B.46 w ubiegłym roku wyniosło 465 mln zł, z czego 360,5 mln zł w programie B.29. Mając na uwadze uzyskane wyniki, oszacowanie wnioskodawcy uznano za wiarygodne.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Mavenclad spowoduje umiarkowany (mając na uwadze całkowite wydatki) kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). W wariantcie bez RSS łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) w 1. roku refundacji i o w 2. roku refundacji. Inkrementalne wydatki z uwzględnieniem RSS wyniosą w 1. roku refundacji i w 2. roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. 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?	NIE	liczebność określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród specjalistów w dziedzinie neurologii. Istotnym jest fakt, że uzyskane w ten sposób informacje uzależnione są od prywatnych doświadczeń specjalistów, wiążą się z wysoką heterogenicznością, na co zwrócił uwagę również wnioskodawca przez co są mniej wiarygodne, niż rzetelne badanie rynku oparte o wysoce wiarygodne dane z rzeczywistej praktyki.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
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?	NIE	na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych, aczkolwiek dane kosztowe zaczerpnięto z bazy cen leków MEDI, ceny te były różne od rzeczywistości sprawozdawanych przez NFZ
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	założenia zostały przyjęte przez wnioskodawcę zostały uzasadnione w ramach analiz, jednak nie przyłożono należytej staranności w przedsięwzięciu działań na rzecz rzeczywistej oceny rynku leków w leczeniu SM dane podchodzące z badania rzeczywistej praktyki zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	komparatorami są produkty refundowane w ramach B.29
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	analiza wykazała pewne niespójności dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy są zupełnie nie spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, poniżej jeden z przykładów: AWB max █████ op. 1 tbl → Wniosek █████ op 1 tbl
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i> wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws wymagań minimalnych błędnie wskazuje, że zgodnie z praktyką MZ każda oryginalna substancja czynna posiada własną grupę limitową, Rada Przejrzystości niejednokrotnie wskazywała na możliwość łączenia grup limitowych dla oryginalnych substancji czynnych
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczególnie przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- prognozowane udziały kladrybiny w tabletkach przyjęto w oparciu o konsensus polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na stwardnienie rozsiane w ramach programów lekowych. Pomimo ograniczeń opinii ekspertów jako źródła danych, wynikających m.in. z niewielkiej liczby badanych ekspertów, wykorzystanie prognoz będących wspólnym stanowiskiem ekspertów klinicznych pozwoliło przyjąć realne, przewidywane przez lekarzy prowadzących terapię chorych na stwardnienie rozsiane, przyszłe rozpowszechnienie stosowania kladrybiny w tabletkach;

- w niniejszej analizie oceniono wpływ na budżet finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mavenclad. Należy jednak zauważyć, że w najbliższym czasie możliwe jest objęcie refundacją, w częściowo pokrywającym się wskazaniu, innych wysoko skutecznych DMD, w szczególności okrelizumabu (Ocrevus)⁸ oraz ozanimodu (Zeposia)⁹. Można oczekiwać, że w przypadku wprowadzeniu jednoczesnej refundacji innych leków w programie B.29 populacja docelowa stosująca w rzeczywistości produkt Mavenclad będzie jeszcze niższa niż oszacowana w niniejszej analizie. W takiej sytuacji rzeczywisty wpływ na budżet wprowadzenia refundacji kladrybiny w tabletkach może być niższy od przedstawionego w analizie;
- w analizie uwzględniono koszty leków stosowanych w ramach programu lekowego B.29. Koszty jednostkowe przyjęto na poziomie średnich cen z przetargów na dostawy leków do programu lekowego z ostatnich 12 miesięcy (07.2020-06.2021). Ceny przetargowe są znacząco (26-57%) niższe od limitów finansowania przedstawionych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Wobec powyższego dane z przetargów mogą odzwierciedlać rzeczywiste wydatki płatnika publicznego na refundację uwzględnionych leków. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że o ile ceny przetargowe stanowią wiarygodne przybliżenie cen efektywnych wynikających z podstawowego instrumentu dzielenia ryzyka stosowanego w programach lekowych (rabat na cenie leku, tj. max CHB dla świadczeniodawców), o tyle w przypadku obowiązywania bardziej złożonych mechanizmów RSS (np. darmowe dawki, CAP lub RSS oparty na efektach) rzeczywiste ceny efektywne dla płatnika mogą różnić się od cen z przetargów. Biorąc jednak pod uwagę, że szczegółowe instrumenty RSS dla leków stosowanych w programach lekowych są niejawne, a prosty rabat pozostaje

⁸ Ocrevus, ocrelizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, EAN: 05902768001174 w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) AWA nr: OT.4231.20.2021

<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7368-65-2021-zlc>

⁹ Zeposia, ozanimodum, kapsułki twarde, 0,23 mg + 0,46 mg, 7, kaps., EAN: 07640133688220; 0,92 mg, 28, kaps., EAN: 07640133688237 w ramach programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) AWA nr: OT.4231.14.2021

<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7351-57-2021-zlc>

najczęściej stosowanym mechanizmem, obliczone koszty technologii opcjonalnych należy uznać za możliwie najbardziej wiarygodne oszacowanie rzeczywistych kosztów refundacji;

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

Ograniczenia wskazane przez analityków:

- liczebność populacji, która będzie stosować wnioskowaną technologię określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród specjalistów w dziedzinie neurologii, [REDAKTOWANE].

Uwagę zwraca również znaczna niejednorodność uzyskanych wyników oraz brak podjęcia działań mających na celu pozyskanie rzeczywistych danych z ośrodków, od pacjentów lub konsultacji z NFZ;

- dane kosztowe zaczerpnięto z bazy cen leków MED1.price dostępnej w serwisie GET MED1, analiza wartości przedstawionych oraz wykorzystanych przez wnioskodawcę wykazała, że ceny te były różne od rzeczywiście sprawozdawanych przez NFZ, przyjęcie wyższych cen komparatorów może mieć potencjalny wpływ na korzystniejszy odbiór droższej technologii;
- wnioskodawca nie uzasadnił również powodu, dla którego nie uwzględnił cen kladrybiny z przetargów prowadzonych w ramach rozliczenia substancji czynnych w programie lekowym B.46, w ramach badania Agencji wykazano, że w 2019 r. średnia cena za 1 mg kladrybiny wyniosła $820,71 \pm 15,26$ zł, w 2020 r. cena zmniejszyła się do poziomu $797,07 \pm 14,27$ zł;
- założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku nie są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ, wnioskodawca wskazał jednocześnie, że liczby leczonych raportowane przez NFZ nie odzwierciedlają liczby pełnych rocznych pacjentoterapii, przez co użycie ich w modelu w powiązaniu z rocznymi kosztami prowadziłoby do istotnego przeszacowania wydatków płatnika na program lekowy, weryfikacja otrzymanych w modelu wnioskodawcy danych dotyczących oszacowania wydatków w scenariuszu istniejącym wykazała niedoszacowanie wnioskodawcy względem faktycznie poniesionych kosztów o blisko 10 mln zł;
- w sposób niezgodny z danymi z praktyki klinicznej wskazano trend udziałów w rynku leków [REDAKTOWANE], wyniki badania przeprowadzonego przez Agencję wskazują na utrzymujący się stabilny trend wzrostowy udziałów DF oraz T w leczonej populacji, w związku z czym oszacowanie zmian udziałów po wprowadzeniu kladrybiny do refundacji wydaje się nie mieć dobrze uzasadnionych podstaw, mimo to analitycy Agencji zestawili prognozy wnioskodawcy z krzywą wzrostu udziałów reprezentowaną przez DF, technologię lekową o zbliżonej skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa;
- założenia wnioskodawcy są zupełnie nie spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, w wersji tekstowej analizy wpływu na budżet nie odniesiono się do tak zidentyfikowanych znacznych rozbieżności w deklarowanym poziomie sprzedaży;
- na spotkaniu z wnioskodawcą w dniu 22 października 2021 r. za pośrednictwem aplikacji Zoom zwrócono uwagę, że w dokumentacji wnioskodawca wskazuje na ceny z RSS i bez RSS dla komparatorów, w piśmie z odpowiedzią wnioskodawcy na wezwanie do uzupełnienia analiz załączono, że rzeczywiste ceny tych leków mogą być inne ze względu na ewentualne instrumenty dzielenia ryzyka, które mają charakter niejawni. Nigdzie jednak w analizie nie szacowano cen komparatorów z RSS, ani też nie wykorzystywano cen innych niż wspomniane ceny przetargowe. Zastosowany opis „wariant z RSS” dotyczy uwzględnienia RSS dla kladrybiny w tabletkach, nie dla komparatorów, dla których poza analizą wrażliwości, posilkowano się cenami przetargowymi. Z uwagi na fakt, że model elektroniczny jest integralną częścią analiz, analitycy Agencji ponownie zwracają uwagę, że wnioskodawca wprowadza odbiorcę dokumentu elektronicznego w błąd usilnie wskazując opis komórek na ceny z RSS, w arkuszu „Koszty terapii” szacowano również obniżenie ceny poprzez „RSS”. Należy jasno zaznaczyć, że wnioskodawca nie zna żadnych instrumentów podziału ryzyka jakie zostały zawarte pomiędzy MZ a podmiotami odpowiedzialnymi.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- źródła danych o cenach;
- liczebności populacji;
- kosztu kladrybiny bez uwzględnienia okresu wolnego od aktywnego leczenia;
- zużycia kladrybiny;
- kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych.

W każdym wariantcie analizy wrażliwości decyzja o refundacji nowych wskazań refundacyjnych spowoduje

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że przyjęte założenia zostały skonstruowane prawidłowo, a zasadne modyfikacje nie mają większego wpływu na wynik końcowy.

Mając na uwadze powyższe odstąpiono od przedstawiania wyników obliczeń własnych Agencji dla analizy wpływu na budżet, które rozumiane są jako wyniki przedstawione w rozdziale 3.3, oraz jako komentarz w stosownych miejscach oraz wskazanie odpowiednich ograniczeń.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Mavenclad spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego. W tabeli poniżej przedstawiono uwagi ankietowanych ekspertów klinicznych.

Tabela 50. Uwagi ekspertów do zaproponowanego programu lekowego

<p>dr n. med. Marta Nowakowska-Kotas dolnośląska KW w dz. neurologii</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek podkarpacka KW w dz. neurologii</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Mavenclad, cladribine. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie osiem rekomendacji dotyczących finansowania kladrybiny w tabletkach. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową leczenia (NCPE 2018, NICE 2019, PBAC 2018), przewagę w skuteczności kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (CADTH 2018, NICE 2019, SMC 2018) oraz podobną wartość terapeutyczną z fingolimodem (ZIN 2018). Pozytywna rekomendacja została również wydana przy jednoczesnej informacji o braku udowodnionych dodatkowych korzyści z zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów (HAS 2020, GBA/IQWIG 2018).

Na stronie walijskiej organizacji (AWMSG) podano informację, że ocena kladrybiny w tabletkach nie była przeprowadzana z uwagi na wydaną już rekomendację NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020 (Francja)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	HAS wydało pozytywną opinię w sprawie refundacji kladrybiny w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o dużej aktywności. Decyzja została podjęta mimo braku informacji o dodatkowej korzyści (ASMR V) ze stosowania kladrybiny wśród pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności. Ze względu na brak danych porównawczych z obecnymi metodami leczenia wysoce aktywnego SM (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab i ocrelizumab) oraz ze względu na wciąż ograniczoną wiedzę na temat bezpieczeństwa jego stosowania, zaleca się, aby leczenie kladrybiną było zarezerwowane dla pacjentów, u których nie można zastosować obecnie refundowanego leczenia lub po niepowodzeniu takiej terapii.
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	NICE rekomenduje kladrybinę w leczeniu wysoce aktywnej postaci SM, u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • z szybko rozwijającą się, ciężką (RES) postacią stwardnienia rozsianego, która charakteryzuje się co najmniej: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 rzutami w poprzednim roku i ○ 1 zmianą Gd (+) w wyjściowym badaniu MRI lub znaczącym zwiększeniem liczby zmian w sekwencji T2 w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub • z RRMS, którzy nie odpowiedzieli na terapię lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMD). Brak odpowiedzi zdefiniowano jako 1 rzut w poprzednim roku i dowody na aktywność choroby w badaniu MRI. Kladrybina jest mniej kosztowna niż inne metody leczenia i wymaga rzadszego dozowania i monitorowania. Jest efektywna kosztowo w porównaniu z innymi opcjami leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018 (Kanada)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności	CADTH rekomenduje refundację kladrybiny w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracająco-remisyjnym stwardnieniem rozsianym (RRMS), pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na wcześniej stosowaną terapię; wystąpienia ≥ 1 rzutu w ciągu ostatnich 12 miesięcy; opieki lekarza doświadczonego w leczeniu i diagnostyce RRMS, obniżki ceny leku.
IQWiG 2018/ GBA 2018 (Niemcy)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	Skuteczność kliniczna stosowania kladrybiny w tabletkach została oceniona w trzech populacjach: <ul style="list-style-type: none"> u dorosłych pacjentów z RRMS, którzy nie byli do tej pory leczeni preparatami modyfikującymi przebieg choroby – jako komparator uznano interferon-beta 1a i interferon beta-1b; u chorych z RRMS po wcześniejszej terapii modyfikującej przebieg choroby w porównaniu z leczeniem fingolimodem lub alemtuzumabem (w szczególnych przypadkach interferonami lub octanem glatirameru); u chorych z postacią SPMS z rzutami, u których terapię kladrybiną w tabletkach porównywano z interferonami. <p>W żadnej z analizowanych populacji nie udowodniono dodatkowych korzyści wynikających z zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów.</p>
NCPE 2018 (Irlandia)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	Oceniono, że kladrybina (Mavenclad) jest terapią efektywną kosztowo w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej. W związku z tym rekomendowano refundację kladrybiny. <p>Wskazanie obejmuje zarówno postać MS rzutowo-remisyjną (RRMS), jak i wtórnie postępującą (SPMS), ponieważ przyjmuje się, że nawroty w RRMS i SPMS mają tę samą patofizjologię zapalną.</p>
SMC 2018 (Szkocja)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	Produkt leczniczy Mavenclad (kladrybina) został zaakceptowany do stosowania w Szkocji w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej. Rekomendację stosowania ograniczono do: <ul style="list-style-type: none"> Pacjentów z szybko postępującą postacią choroby RRMS (RES): pacjenci z ≥ 2 rzutami choroby w ostatnim roku niezależnie od leczenia oraz przynajmniej jedną zmianą widoczną w sekwencji T1 Gd(+). Pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia (SOT): pacjenci z ≥ 1 rzutem choroby w ostatnim roku podczas terapii modyfikującej przebieg choroby oraz przynajmniej jedną zmianą widoczną w sekwencji T1 wzmacniającą po gadolinie lub 9 zmian T2. <p>Decyzję uzasadniono wynikami badania klinicznego III fazy, gdzie wykazano przewagę kladrybiny nad placebo pod względem rocznego wskaźnika nawrotów choroby u pacjentów z RRMS o dużej aktywności.</p>
ZIN 2018 (Holandia)	Dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego o dużej aktywności potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej	Zalecono dodanie kladrybiny w tabletkach do listy leków refundowanych w grupie limitowej z fingolimodem. Finansowanie obejmuje leczenie chorych w wieku 18 lat i starszych z RRMS o dużej aktywności, gdzie nie nastąpiła poprawa po leczeniu przynajmniej jednym, zarejestrowanym w leczeniu SM lekiem modyfikującym przebieg choroby. <p>Biorąc pod uwagę porównanie pośrednie stwierdzono, że kladrybina i fingolimod mają podobną wartość terapeutyczną dla pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności choroby (wskazano na brak dowodów potwierdzających istotne różnice w skuteczności tych leków).</p>
PBAC 2018 (Australia)	Rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego	W lipcu 2018 roku opublikowano pozytywną rekomendację Komitetu dotyczącą umieszczenia kladrybiny na liście preparatów w leczeniu RRMS. Rekomendacja bazuje na ocenie efektywności kosztowej kladrybiny, która byłaby do przyjęcia, o ile koszty zostałyby zminimalizowane w stosunku do fingolimodu.

DMD - leki modyfikujące przebieg choroby; RES – postać agresywna/szybko postępująca/szybko rozwijająca MS; RRMS - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; SM - stwardnienie rozsiane; SPMS - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE/EFTA i UK

Państwo	Refundacja*	Warunki refundacji	RSS
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Mavenclad jest finansowany w

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 6.09.2021 r., znak PLR.4500.550.2021.14.PBO, PLR.4500.549.2021.13.PBO i PLR.4500.548.2021.13.PBO (data wpływu do AOTMiT 6.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Mavenclad (kladrybina), 6 tab. à 10 mg, EAN 04054839365355,
- Mavenclad (kladrybina), 4 tab. à 10 mg, EAN 04054839365348,
- Mavenclad (kladrybina), 1 tab. à 10 mg, EAN 04054839365331.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8.10.2021 r., znak OT.4230.15.2021.MKS.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.10.2021 r. pismem znak MZ_MAV_28.10.2021_PZ.

Problem zdrowotny

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

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”.

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.

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM.

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie jest trudne do określenia, wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał wszystkie leki refundowane w programie B.29, tj. interferon beta, peginterferon beta-1a, octan glatirameru, fumaran dimetylu, teryflunomid. Wybór uznano za zasadny.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Zidentyfikowano łącznie 18 533 pacjentów leczonych w programie B.29, którzy zostali sprawozdawani między styczniem 2014 roku a grudniem 2020 roku, spośród których 12 970 (70%) stanowiły kobiety. Przyjęto, że populacja pediatryczna obejmuje pacjentów w wieku do ukończenia 17 roku życia, dla tak zdefiniowanego kryterium wykazano, że do programu włączono łącznie 412 pacjentów pediatrycznych, z uwagi na nieznaczny odsetek populacji ogólnej nie analizowano tej populacji odrębnie. W roku 2020 pozostawało na leczeniu 15 107 pacjentów, z których 70% stanowiły kobiety. Wiek włączanej populacji do programu wykazywał tendencję wzrostową, średnia w 2014 roku wyniosła 37,84 roku życia, 6 lat później, w 2020 roku wyniosła 41,16 r.ż.

Dominujący udział odnotowano dla fumaranu dimetylu (41,4%), interferon beta-1b był drugą wśród preferencji klinicystów (16,22%), następnie octan glatirameru (12,29%). Z podobnym udziałem były 1a(30) – 8,12%, teryflunomid – 7,62% oraz 1a(44) – 6,13%. Najmniejsze udziały wśród pacjentów odnotowywane są dla monoterapii pegylovanym interferonem beta-1a – 2,26%. Analiza przebiegu i kierunku trendów rozpowszechnienia wykazała również, że wzrasta częstość przejścia z leczenia fumaranem na interferony, jak również przejść na teryflunomid 1a(44)→T, DF→T, maleją natomiast udziały wszystkich pozostałych schematów na rzecz częstszego wykorzystania DF oraz T, na względnie stałym poziomie rozpowszechnienia, wynoszącym około 0,5% utrzymuje się schemat 1a(44)→DF. Oszacowano średni roczny koszt leczenia pacjenta, na 2020 rok uzyskano średnią na poziomie 21 309,02 ± 7 882,83 zł (95% CI: 21 183,32; 21 434,72 zł).

Na maksymalny okres obserwacji wynoszący łącznie 7 pełnych lat kalendarzowych, pacjenci obserwowani od stycznia 2014 roku mieli średni czas leczenia wynoszący 6,73 roku. Wykazano, że wśród osób, u których odnotowano dyskontynuację leczenia w ramach programu B.29, 29,58% pacjentów zostało zakwalifikowanych do leczenia w ramach programu B.46. Najczęściej stosowanym schematem terapeutycznym było stosowanie fingolimodu, w następnej kolejności natalizumabu oraz okrelizumabu. Na kladrybinę w tabletkach łącznie przeszło 49 pacjentów, stanowiących 3,70%.

Jak wykazano w analizie, średnie koszty roczne leczenia pojedynczego pacjenta w 2020 roku wyniosły 23 823,90 zł w programie B.29 oraz 55 610,58 zł w programie B.46. Łączne obciążenie budżetu płatnika publicznego z tytułu leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, rozumianych jako pacjentów w programie B.29 oraz B.46 w ubiegłym roku wyniosło **465 340 858,49 zł**.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie CLARITY + wynik EXTENSION

Zastosowanie kladrybiny w tabletkach wiąże się z redukcją o 58% rocznego wskaźnika nawrotów u pacjentów w porównaniu z placebo, ponadto terapia zwiększa szansę na wystąpienie zdarzenia określonego jako brak nawrotu ponad 2,5-krotnie. Mając na uwadze dane dotyczące czasu do wystąpienia dwóch kolejnych punktów końcowych wykazano, że krótkookresowe zastosowanie kladrybiny w postaci doustnej związane jest ze zmniejszeniem o 56% ryzyka wystąpienia trwałej progresji niepełnosprawności oraz skrócenie o 33% czasu ryzyka wystąpienia pierwszego nawrotu. Należy również uznać, że pacjenci u których stosowano kladrybinę mieli 2,5-krotnie zredukowaną szansę konieczności zastosowania terapii ratunkowej w postaci interferonu. U pacjentów przyjmujących analizowaną interwencję odnotowano również 74% względną redukcję w liczbie nowych zmian pojawiających się w badaniu MRI. Leczenie kladrybiną spowodowało znaczne zmniejszenie miar aktywności MRI w porównaniu z placebo. Pacjenci w grupie interwencyjnej mieli mniej zmian na pacjenta na jeden skan niż w grupie placebo dla zmian w obrazach T1-zależnych ze wzmocnieniem gadolinu (średnia liczba odpowiednio 0,12, w porównaniu z 0,91), aktywne zmiany w obrazach T2 (średnia liczba, odpowiednio 0,38 vs. 1,43) oraz połączone unikalne zmiany (średnia liczba, odpowiednio, 0,43 vs. 1,72). Zważywszy na wyliczone oraz zweryfikowane przez analityków Agencji przedziały ufności wszystkie przedstawione wartości były istotnie statystycznie na korzyść wyższej skuteczności ocenianej technologii. W fazie przedłużonej odnotowano ARR na poziomie 0,15 (97,5% CI 0,09; 0,21), zbliżone do obserwacji w badaniu głównym, jednak uwagę zwraca fakt zastosowania innego przedziału ufności, nie jasne jest zastosowanie 97,5%, prawdopodobnie 95% mógłby wskazywać na nieistotność. Wolnych od nawrotów po łącznie 4-letnim okresie obserwacji pozostało 75,6% (wynik o 4 punkt procentowe niższy od populacji obserwowanej przez 2 lata. U 72,4% pacjentów nie odnotowano punktu 3mCDP. Mając na uwadze wyniki długookresowej obserwacji można uznać, że efekt kladrybiny osiągnięty po dwuletnim kursie leczenia utrzymuje się na względnie stabilnym poziomie.

NMA Siddiqui 2018 + NMA wnioskodawcy

Zastosowanie kladrybiny w tabletkach u pacjentów z RRSM wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia nawrotu, rozumianego jako rzut SM w ciągu roku w porównaniu ze wszystkimi finansowanymi technologiami, za wyjątkiem fumaranu dimetylu, z którym jest porównywalny. Kladrybina przyczynia się również do istotnego zwiększenia szansy na brak aktywności choroby w ocenie klinicznej i rezonansowej po okresie dwóch lat, wobec dostępnych dla porównań opcji terapeutycznych. Nie wykazano jednak różnic w efekcie ochronnym przed postępem niepełnosprawności rozumianym przez potwierdzoną progresję choroby utrzymującą się przez 3 okresy miesięcy po 24 miesiącach od zastosowania oraz rozpowszechnieniu działań niepożądanych ogółem zgłaszanych przez pacjentów.

Porównując oszacowania wnioskodawcy z danymi zawartymi w publikacji Siddiqui 2018 wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa kladrybiny w tabletkach w porównaniu z komparatorami właściwymi, które są refundowane w ramach programu lekowego B.29 nie zmieniło się, a różnice dotyczą głównie kilku setnych części oszacowanych parametrów.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie CLARITY + wynik EXTENSION

Limfocytopenia (w większości stopniowana jako łagodna lub umiarkowana) była zgłaszana częściej wśród pacjentów otrzymujących kladrybinę niż wśród otrzymujących placebo RR 11,76 (95% CI: 5,78; 23,91). Ciężką neutropenię (w ocenie badaczy) zgłoszono u jednego pacjenta w grupie otrzymującej Cla. Nie było przypadków ciężkiej anemii. Występowanie nowotworów (w tym łagodnych, złośliwych lub nieokreślonych) zgłaszano jako poważne zdarzenie niepożądane u 1,4% pacjentów leczonych kladrybiną w porównaniu z brakiem u pacjentów w grupie placebo – 3 przypadki mięśniaka gładkiego macicy, czerniaka złośliwego, raka jajnika i przerzutowego raka trzustki. W grupie pacjentów zakwalifikowanych do badania CLARITY EXTENSION u 75,5% pacjentów wystąpiły AE, zakwalifikowano łącznie 16,3% zdarzeń jako poważnych (niemal dwukrotnie więcej niż w badaniu CLARITY). Odsetek wystąpienia najczęstszych zdarzeń (ból głowy, zapalenie nosogardzieli, infekcje górnego odcinka przewodu oddechowego) pozostał na podobnym poziomie, z tym że zredukowana została liczba limfocytopenii do poziomu 9,2%. Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 3,1% pacjentów. Odnotowano dwa kolejne przypadki nowotworzenia: jeden przypadek czerniaka oraz jeden przypadek raka podstawnokomórkowego.

NMA Siddiqui 2018 + NMA wnioskodawcy

Do oceny bezpieczeństwa uznano za właściwe do włączenia do NMA 25 badań (model efektów losowych), analizie poddano jakiegokolwiek zaraportowane AE w każdym z badań. Definicja AE różniła się w badaniach z główną różnicą w podejściu do punktu odcięcia (np. >10% populacji) i włączeniem nawrotu z powodu stwardnienia rozsianego jako AE. Wyniki wskazują na brak statystycznie istotnej różnicy w ogólnym ryzyku AE dla kladrybiny w tabletkach w porównaniu z placebo i większością DMD. Całkowite ryzyko AE w przypadku kladrybiny było statystycznie porównywalne z innymi doustnymi DMD, wszystkimi schematami IFN-beta i GA 40 mg. Wystąpiło liczbowe, ale nieistotne zwiększenie ogólnego ryzyka AE po zastosowaniu p1a (OR 0,51). Wartość NNH dla kladrybiny wynosiło 19, w porównaniu z 20 dla DMF.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wg wnioskodawcy była oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach wnioskowanego programu lekowego,

Stosowanie kladrybiny porównano w analizie użyteczności kosztów ze wszystkimi lekami dostępnymi w programie B.29, tj. interferonem beta-1a (osobno produkty Rebif i Avonex), interferonem beta-1b, peginterferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem. Perspektywa NFZ, wspólna (NFZ + pacjenta) oraz społeczna, horyzont dożywoćni (50-letni). Wnioskodawca przedstawił model Markowa obejmujący w wersji podstawowej 11 stanów zdrowia wg EDDS z aktywnym leczeniem, 11 stanów wg EDDS z leczeniem objawowym oraz stan zgonu.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kladrybiny w miejsce leków z programu B.29 jest [redacted] z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR dla porównania kladrybina vs octan glatirameru wyniósł [redacted] i 189 tys. zł bez RSS. Dla pozostałych porównań ICUR wyniósł [redacted]

i od 135 do 151 tys. bez RSS. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progmem opłacalności w wysokości 166 758 zł.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kladrybiny w miejsce leków z programu B.29 jest [redacted] z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Oszacowany ICUR dla porównania kladrybina vs octan glatirameru wyniósł [redacted] RSS i 186 tys. zł bez RSS. Dla pozostałych porównań ICUR wyniósł [redacted] i od 129 do 156 tys. bez RSS. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progmem opłacalności w wysokości 166 758 zł.

Wnioskodawca przedstawił również oszacowania z perspektywy społecznej, które uwzględniają koszty opieki nieformalnej oraz utraconej produkcji w wyniku nieobecności w pracy lub trwałej niezdolności do pracy. ICUR dla porównania kladrybina vs octan glatirameru wyniósł 26 tys. zł w wariancie bez uwzględniania RSS. Dla pozostałych porównań kladrybina jest interwencją dominującą (tańsza i lepsza).

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi kladrybiny nad refundowanymi komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił oszacowania wynikające z art. 13 ustawy o refundacji, jednak były one niezgodne z wymaganiami minimalnymi. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie, zakładając brak różnic w skuteczności terapii.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Mavenclad, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. octanu glatirameru wynosi [redacted]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano takie parametry jak skuteczność kladrybiny, prawdopodobieństwo przerwania leczenia, użyteczności czy model uwzględniający 21 stanów (łącznie 27 scenariuszy). Analizy wrażliwości prawidłowe.

W przypadku przyjęcia 20-letniego horyzontu czasowego i progresji niepełnosprawności wg CDP3M ICUR z uwzględnieniem RSS [redacted] Podobnie przy przyjęciu minimalnej skuteczności kladrybiny ICUR z RSS [redacted] Prawdopodobieństwa użyteczności kosztowej [redacted] w zależności od komparatora.

Wnioskodawca słusznie wskazuje, że jednym z ograniczeń przedstawionej analizy ekonomicznej jest brak modelowania kolejnych linii leczenia. W modelu ekonomicznym wnioskodawcy pacjenci po zakończeniu leczenia kladrybiną lub jednym z komparatorów przechodzą na leczenia objawowe, co nie odpowiada praktyce klinicznej leczenia SM. Wnioskodawca stoi na stanowisku, że uwzględnienie kolejnych linii leczenia wprowadziłoby istotną komplikację do modelu i utrudniłoby interpretację wyników analizy ekonomicznej.

Analitycy Agencji jedynie częściowo podzielają stanowisko wnioskodawcy. Uwzględnienie kolejnych linii leczenia rzeczywiście wymagałoby rozbudowy już skomplikowanego modelu ekonomicznego, jednak aktualny model wnioskodawcy znacząco odbiega od praktyki klinicznej, co podważa zasadność wykorzystania otrzymanych wyników do oceny użyteczności kosztowej kladrybiny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Do oszacowania wydatków budżetowych w scenariuszu istniejącym wykorzystano koszty leków oraz świadczeń w oparciu o dane NFZ o liczbie świadczeń rozliczonych w 2020 r., i kosztach jednostkowych w 2020 r. Przyjęta prognoza oszacowań na następne lata wyniosła 350,5 mln zł w pierwszym analizowanym roku oraz 359 mln zł w kolejnym roku będącym przedmiotem analiz. Wyniki badania Agencji wskazują, że łączne obciążenie budżetu płatnika publicznego z tytułu leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, rozumianych jako pacjentów w programie B.29 oraz B.46 w ubiegłym roku wyniosło 465 mln zł, z czego 360,5 mln zł w programie B.29. Mając na uwadze uzyskane wyniki, oszacowanie wnioskodawcy uznano za wiarygodne.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Mavenclad spowoduje umiarkowany (mając na uwadze całkowite wydatki) [redacted] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). W wariancie bez RSS łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w 1. roku refundacji i o [redacted] w 2. roku refundacji. Inkrementalne wydatki z uwzględnieniem RSS wyniosą [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji.

Analiza weryfikacyjna poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna przeprowadzona przez analityków Agencji głównie w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazała, że przyjęte założenia zostały skonstruowane prawidłowo, a zasadne modyfikacje nie mają większego wpływu na wynik końcowy.

Mając na uwadze powyższe odstąpiono od przedstawiania wyników obliczeń własnych Agencji dla analizy wpływu na budżet, które rozumiane są jako wyniki przedstawione w rozdziale 3.3, oraz jako komentarz w stosownych miejscach oraz wskazanie odpowiednich ograniczeń.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono łącznie osiem rekomendacji dotyczących finansowania kladrybiny w tabletkach. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową leczenia (NCPE 2018, NICE 2019, PBAC 2018), przewagę w skuteczności kladrybiny w tabletkach w porównaniu do placebo (CADTH 2018, NICE 2019, SMC 2018) oraz podobną wartość terapeutyczną z fingolimodem (ZIN 2018). Pozytywna rekomendacja została również wydana przy jednoczesnej informacji o braku udowodnionych dodatkowych korzyści z zastosowania kladrybiny w tabletkach w porównaniu do komparatorów (HAS 2020, GBA/IQWIG 2018).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi kladrybiny nad refundowanymi komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił ranking CUR, a następnie oszacował cenę, przy której całkowite koszty w ramieniu kladrybiny oszacowane w modelu ekonomicznym nie są wyższe niż koszty oszacowane w ramieniu komparatora z najniższym CUR, tj. octanem glatirameru. Tym samym zrównano koszty przy założeniu różnic w skuteczności terapii, co nie odpowiada zapisom § 5. ust. 6. pkt 1-3 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych, tj. zrównaniu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i kosztów technologii opcjonalnej. Wnioskodawca argumentuje, „

Podsumowując wnioskodawca przedstawił oszacowania wynikające z art. 13 ustawy o refundacji, jednak były one niezgodne z wymaganiami minimalnymi. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w tym zakresie, zakładając brak różnic w skuteczności terapii (patrz 5.2.2 *Wyniki analizy progowej*).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Giovannoni 2021** Giovannoni G, Comi G, Rammohan K, Rieckmann P, Dangond F, Keller B, Jack D, Vermersch P. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets 3.5 mg/kg for Relapsing Multiple Sclerosis: An Exploratory Post Hoc Analysis of the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *Adv Ther.* 2021 Sep;38(9):4975-4985. doi: 10.1007/s12325-021-01865-w. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34370275; PMCID: PMC8408069.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12325-021-01865-w.pdf>
- Giovannoni 2020a** Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. EPR3084. Long-term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets in the CLARITY and CLARITY Extension Studies. *European Journal of Neurology* 2020;27(Suppl1):468.
- Giovannoni 2020b** Giovannoni G, Comi G, Rammohan K et al. Long-Term Disease Stability Assessed by the Expanded Disability Status Scale in Patients Treated with Cladribine Tablets (1942). *Neurology* 2020;94(Suppl15)
- Giovannoni 2010** Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb 4;362(5):416-26. doi: 10.1056/NEJMoa0902533. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089960.
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0902533?articleTools=true>
- Giovannoni 2018** Giovannoni G, Soe berg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler.* 2018 Oct;24(12):1594-1604. doi: 10.1177/1352458517727603. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28870107.
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517727603>
- Rammohan 2012** Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soe berg Sørensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N; CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) Study Group. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. *Mult Scler Relat Disord.* 2012 Jan;1(1):49-54. doi: 10.1016/j.msard.2011.08.006. Epub 2011 Sep 15. PMID: 25876451.
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211-0348\(11\)00009-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211-0348(11)00009-5)
- Siddiqui 2018** Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2018 Aug;34(8):1361-1371. doi: 10.1080/03007995.2017.1407303. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29149804.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2017.1407303>
- Pfeuffer 2021** Pfeuffer S, Rolfes L, Hackert J, Kleinschnitz K, Ruck T, Wiendl H, Klotz L, Kleinschnitz C, Meuth SG, Pul R. Effectiveness and safety of cladribine in MS: Real-world experience from two tertiary centres. *Mult Scler.* 2021 May 12:13524585211012227. doi: 10.1177/13524585211012227. Epub ahead of print. PMID: 33975489.
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13524585211012227>
- Stamatellos 2021** Stamatellos VP, Sifas S, Papazisis G. Disease-modifying agents for multiple sclerosis and the risk for reporting cancer: A disproportionality analysis using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 May 16. doi: 10.1111/bcp.14916. Epub ahead of print. PMID: 33998034.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14916>

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.

CADTH 2018	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, or CADTH, Canadian Drug Expert Committee Recommendation, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf (data dostępu 8.11.2021)
ECTRIMS EAN 2018	Monta ban X. et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 2018, 24.2: 96-120. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cladribin. 2018
GBA 2018	https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/334/#tab/beschluesse
HAS 2020	The Haute Autorité de santé, MAVENCLAD (cladribine), AVIS SUR LES MÉDICAMENTS , 29 mai 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/mavenclad_summary_ct18046.pdf (data dostępu 8.11.2021) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung A17-62. Cladr bine (multiple Sclerose) Version 1.0. 27.02.2018.
IQWIG 2018	https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-62-cladribine-multiple-sclerosis-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-sgb-v.8401.html
MSC 2019	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, 2019.
NCPE 2018	Cost effectiveness of cladr bine (Mavenclad) for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis (MS) as defined by clinical or imaging features. National Centre for Pharmacoeconomics, 2018 http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/09/Summary-cladribine.pdf
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Cladribine tablets for treating relapsing-remitting multiple sclerosis.October 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta616 (dostęp na dzień 05.11.2021) https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-node%3Anodes-teriflunomide (dostęp na dzień 05.11.2021)
PBAC 2018	PBAC Meeting Outcomes. Lipiec 2018. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf
Prescrire 2018	Cladribine orale (Mavenclad) et sclérose en plaques. La Revue Prescrire, Czerwiec 2018, Tom 38 Nr 416.
PTN 2016	Losy J. et al. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny, 2016, 12.2: 80-95.
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium. Cladr bine 10 mg tablet (Mavenclad) SMC No 1300/18. 12 January 2018. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf
ZIN 2018	National Health Care Institute, The Netherlands (ZIN). Cladribine tablets (Mavenclad) for the treatment of adult patients with highly active relapsing multiple sclerosis as defined by clinical or imaging features. Dutch Pharmacotherapeutic Assessment Report using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. 2018.
Pozostałe publikacje	
Brown 2014	Brown MG, Asbridge M, Hicks V, Kirby S, Murray TJ; Estimating Typical Multiple Sclerosis Disability Progression Speed from Clinical Observations. PLoS ONE 2014 Oct; 9(10):e105123.
Członkowska 2017	Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane. W: Gajewski P. Interna Szczekli ka 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
ChPL Mavenclad	Europejska Agencja Leków, Charakterystyka Produktu Leczniczego Mavenclad, ostatnia aktualizacja 23.04.2021 r.

-
- Damasceno 2013** Damasceno A, Von Glehn F, Brandao CO, Damasceno BP, Cendes F; Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 324 (2013):29-33.
- Lunde 2017** Lunde HMB, Assmus J, Myhr K-M; Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88:621-625.
- Orme 2007** Orme M, Kerrigan J, Tyas D, Russell N, Nixon R; The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health*. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.
- Reder 2014** Reder AT, Oger JF, Kappos L, O'Connor P, Rametta M; Short-term and long-term safety and tolerability of interferon beta-1b in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (2014) 3:294-302.
- Selmaj 2017** Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(2_suppl):130-142.
- Zięba 2020** Zięba P, Pawlik D, Wieczorek J, Wojcik R, Kaczor MP. PND51 Cladribine Tablets (CT) Versus Other Disease-Modifying Therapies in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) - Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* 2020; 23:S632

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego