



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 127/2021 z dnia 22 listopada 2021 roku  
w sprawie oceny leku Mavenclad (cladribinum) w ramach programu  
lekowego dot. leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego [REDACTED]

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nie w pełni poznanej etiologii. Leczenie stwardnienia rozsianego obejmuje przede wszystkim terapię rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia oraz leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji i ograniczenia ryzyka wystąpienia utrwalonej niepełnosprawności.

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w postaci doustnej w leczeniu stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego [REDACTED]

#### Dowody naukowe

Dostępne dane naukowe pochodzą z badania CLARITY i badania CLARITY EXTENSION. Wykazano, że zastosowanie kladrybiny w porównaniu z placebo wiąże się z redukcją o 58% rocznego wskaźnika nawrotów ( $p < 0.001$ ), ze zmniejszeniem o 56% ryzyka wystąpienia trwałej progresji niepełnosprawności, skrócenie o 33% czasu ryzyka wystąpienia pierwszego nawrotu (współczynnik ryzyka 0,67; 95% CI, 0,48 do 0,93;  $p = 0,02$ ), 74% względną



redukcję w liczbie nowych zmian pojawiających się w badaniu MRI. W fazie przedłużonej odnotowano ARR na poziomie 0,15 (97,5% CI 0,09; 0,21), zbliżone do obserwacji w badaniu głównym, co wskazuje na stabilność efektu w perspektywie 4 lat.

Porównanie pośrednie wykazało, że zastosowanie kladrybiny 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 jako potwierdzona progresja choroby utrzymującą się przez 3 okresy miesięcy po 24 miesiącach od zastosowania.

Profil bezpieczeństwa kladrybiny był zadowalający. Najczęściej spotkanym działaniem niepożądanym była limfocytopenia (w większości stopniowana jako łagodna lub umiarkowana). 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.

Należy zauważyć, że badanie CLARITY nie było z góry ukierunkowane na osoby z wysoką aktywnością choroby. Brak jest także danych naukowych pochodzących z bezpośrednich porównań z lekami stosowanymi w programie B29 jak i B46.

#### Problem ekonomiczny

Koszt stosowania kladrybiny porównano w analizie użyteczności kosztów z lekami dostępnymi w programie B.29, w tym IFNb-1a, IFNb-1b, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem.

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] i 186 tys. zł bez RSS. Dla pozostałych porównań ICUR wyniósł [redacted] i od 129 do 156 tys. bez RSS.

Ograniczeniem 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją leku Mavenclad spowoduje [redacted] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). Inkrementalne

wydatki z uwzględnieniem RSS [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji.

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).

#### Główne argumenty decyzji

Kladrybina jest lekiem o potwierdzonej dobrej skuteczności klinicznej w leczeniu SM. Metaanaliza sieciowa wykazała jej wyższą skuteczność, w porównaniu lekami aktualnie finansowanymi w programie B29, poza fumaranem dimetylu, którego efektywność była porównywalna. Niemniej brak jest porównań bezpośrednich pomiędzy kladrybiną zarówno z lekami stosowanymi w ramach programu B29 jak i B46, co utrudnia wnioskowanie dotyczące efektywności leku. Profil bezpieczeństwa leku wydaje się akceptowalny. Zgodnie z większością wytycznych klinicznych lek jest zalecany u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na DMT lub u pacjentów z wysoką aktywnością choroby. W chwili obecnej toczą się liczne badania w populacji pacjentów z SM, w tym także z aktywnymi komparatorami.

Analiza ekonomiczna wskazała, że stosowanie kladrybiny jest [redacted] będzie się wiązała ze [redacted]. Dodatkowo w analizie nie uwzględniono ewentualnych dodatkowych kosztów związanych z leczeniem innymi DMT u pacjentów nie odpowiadających na leczenie kladrybiną.

W związku z powyższym analiza ekonomiczna powinna być traktowana z ostrożnością.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.39.2021 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina) w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, data ukończenia: 10.11.2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## 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 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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