



**OFATUMUMAB (KESIMPTA®)  
W LECZENIU RZUTOWO-REMISYJNEJ POSTACI  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, grudzień 2021

**Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.57.2021.ASz.3) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Kesimpta® (ofatumumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg, 1 wstrzykiwacz, kod GTIN: 07613421040123 we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.**

**Uwagi AOTMiT do całości analiz:**

- 1) *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W analizach wnioskodawcy uwzględniono dane z Zarządzenia nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2021 r., natomiast w dniu złożenia wniosku dostępne było Zarządzenie nr 162/2020/DGL (tekst ujednoliczony) z 7 maja 2021 r.*

**Odpowiedź:**

Zgodnie z informacjami na stronach NFZ Zarządzenie nr 162/2020/DGL (tekst ujednoliczony) opublikowano 29 lipca 2021 roku. Tekst ujednoliczony zawiera zmiany wprowadzone zarządzeniem Nr 196/2020/DGL (11 grudnia 2020), zarządzeniem Nr 29/2021/DGL (11 lutego 2021), zarządzeniem Nr 59/2021/DGL (1 kwietnia 2021) i zarządzeniem Nr 102/2021/DGL (10 czerwca 2021).

W zaktualizowanych analizach dołączonych do niniejszego pisma uwzględniono informacje z tekstu ujednoliczonego, przy czym na uwagę zasługuje fakt, że nie zaobserwowano żadnych zmian danych wejściowych do modelu względem danych z zarządzenia Nr 29/2021/DGL.

- 2) *W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania:*
- a. Olek M. J., Mowry E., Initial disease-modifying therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis in adults, UpToDate 2021.*

**Odpowiedź:**

W pierwotnej wersji analizy problemu decyzyjnego (APD) nie uwzględniono wymienionych przez Agencję wytycznych, ponieważ dokument ten, pomimo sformułowania zaleceń dotyczących zastosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) u pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym (RRMS), nie był sygnowany przez żadne międzynarodowe towarzystwo neurologiczne/organizację, jak również nie odnaleziono informacji wskazujących, czy rekomendacje były wynikiem konsensusu panelu ekspertów, czy też opinią dwóch autorów opracowania.

Niemniej jednak, w odpowiedzi na uwagę AOTMiT, wspomniany dokument uwzględniono w zaktualizowanej wersji APD w rozdziale 2.6, a także w AKL, w dyskusji.

### **Uwagi AOTMiT do analizy klinicznej (AKL)**

1) *Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Odnaleziono przegląd systematyczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:*

*a. Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. Autoimmun Rev. 2021 Jun;20(6):102826. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102826. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33878488.*

### **Odpowiedź:**

Zidentyfikowanego przez Agencję przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową Liu i wsp. 2021 nie uwzględniono w pierwotnej wersji AKL, ponieważ został on opublikowany po dacie ostatniego przeszukania baz danych. Wspomniane opracowanie uwzględniono i opisano w uzupełnionej wersji AKL (pod numerem referencji 84) , w rozdziale 8 (podsumowanie) oraz w rozdziałach 14.8 (opis metodyki i wyników) i 14.5 (ocena w skali AMSTAR 2).

Ponadto dnia 16.08.2021 roku przeprowadzono aktualizację przeszukania medycznych baz danych pod kątem opracowań wtórnych, w wyniku której zidentyfikowano dodatkowo następujące opracowania (przeglądy systematyczne):

- Margoni M, Preziosa P, Filippi M i wsp. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. Journal of Neurology (2021) – referencja nr 85;
- CADTH Clinical Review Report Ofatumumab (Kesimpta) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572484/pdf/Bookshelf\\_NBK572484.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572484/pdf/Bookshelf_NBK572484.pdf) - referencja nr 86, których wyniki i wnioski opisano w AKL, w rozdziale 8 (podsumowanie) oraz w rozdziałach 14.8 (opis metodyki i wyników) i 14.5 (ocena w skali AMSTAR 2).

2) *Przegląd analizy klinicznej nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Odnaleziono publikacje dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i niewłączone do tego przeglądu:*

*a. Comparable Ofatumumab Treatment Outcomes in Patients across Racial/Ethnic Groups in the ASCLEPIOS I/II and APOLITOS studies. S. Delgado, M. Williams, M. Bagger et al. Poster presented at the Annual Academy of Neurology Virtual Meeting; April 17-22, 2021;*

*b. Sustained Efficacy of Ofatumumab in Relapsing Multiple Sclerosis Patients: Results from Extended Treatment in the Phase 2 APOLITOS Study (2032) Takahiko Saida, Jin Nakahara, Denis V. Sazonov, Takayoshi Kurosawa, Isao Tsumiyama, Roman Willi, Martin Zalesak, Ratnakar Pingili, Dieter A. Häring, Krishnan Ramanathan, Wendy Su, Jun-ichi Kira Neurology Apr 2021, 96 (15 Supplement) 2032;*

*c. Comparative Safety Assessment of Ofatumumab using Data from ASCLEPIOS I/II versus a Historical Propensity-adjusted Placebo Arm (2221) Ayan Das Gupta, Ratnakar Pingili, Dieter Haering, Valentine Jehl Neurology Apr 2021, 96 (15 Supplement) 2221.*

**Odpowiedź:**

Zidentyfikowane przez Agencję abstrakty/postery konferencyjne stanowią w większości dodatkowe referencje do badań pierwotnych, włączonych uprzednio do AKL. Referencje te zostały opublikowane po dacie ostatniego przeszukania baz przeprowadzonego w pierwotnej wersji AKL. W uzupełnionej wersji AKL:

- abstrakt/poster Delgado i wsp. 2021 (referencja nr 18 w uzupełnionej AKL) – opisano w rozdziale 5.1.1, 5.1.2 (wyniki odnoszące się do badań ASCLEPIOS) oraz rozdziale 14.6 (wyniki odnoszące się do badania APOLITOS);
- abstrakt Saida i wsp. 2021 (referencja nr 30) – opisano w rozdziale 14.6, wraz z wynikami badania APOLITOS;
- abstrakt Gupta i wsp. 2021 (referencja nr 94) – opisano w rozdziale 14.7.2 oraz 7, dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Ponadto dnia 16.08.2021 przeprowadzono aktualizację przeszukania medycznych baz danych pod kątem badań pierwotnych, w wyniku której zidentyfikowano i opisano dodatkowo następujące referencje:

- Ross i wsp. 2021 (referencja nr 35) – wyniki badania ankietowego opisano w rozdziałach 6 i 14.6;
- nr 42-48 – dotyczące badań w toku/nieopublikowanych, opisanych w rozdziale 14.9.

*3) W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniach włączonych do przeglądu wnioskodawcy (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia) m.in. w odniesieniu do badań ASCLEPIOS I/ ASCLEPIOS II.*

**Odpowiedź:**

W wykazach ocenianych parametrów w zidentyfikowanych badaniach, w rozdziale 14.4, przedstawiono najważniejsze punkty końcowe, oceniane w ramach uprzednio zaplanowanych analiz. Szczegółowe definicje ocenianych punktów końcowych z badań ASCLEPIOS I i II przedstawiono w tabeli 7 a także przy opisach wyników, w rozdziale 5.1. W uzupełnionej wersji AKL w rozdziale 14.4 dodatkowo rozbudowano wykaz punktów końcowych w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych, ocenianych również w ramach dodatkowych analiz/analiz *post-hoc*.

**Uwagi AOTMiT do analizy ekonomicznej (AE):**

*1) Arkusz kalkulacyjny dostarczony wraz z analizą ekonomiczną wnioskodawcy nie zakłada możliwości przejścia z leku pierwszego wyboru (leki PL B.29) na lek drugiego wyboru (leki z PL B.46) w drugiej linii leczenia. Model zakłada wymóg zamiany leku na inny w ramach Programu lekowego B.29 zanim*

*pacjent będzie mógł rozpocząć leczenie w ramach Programu lekowego B.46. Nie jest to zgodne z obowiązującymi zapisami oraz proponowanym przez wnioskodawcę zapisem Programów Lekowych (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).*

### **Odpowiedź:**

W arkuszu „General and clinical inputs” w wierszach 33.-37. Użytkownik ma możliwość zmiany sekwencji leczenia dla poszczególnych interwencji:

Treatments				
	1st line in the model	2nd line in the model	3rd line in the model	4th line in the model
Intervention	Ofatumumab	B.29.(all)	B.46.(all)	BSC
Comparator	Dimethyl fumarate	B.29.(excl.comparator)	B.46.(all)	BSC
Efficacy loss				
Treatment waning effect based on time treated		Avonex Rebif 44 Betaferon Peginterferon B.29.(all) B.29.(excl.comparator) <b>B.46.(all)</b> BSC		
Intervention arm treatment(s)	No efficacy waning while on treatment	BSC		

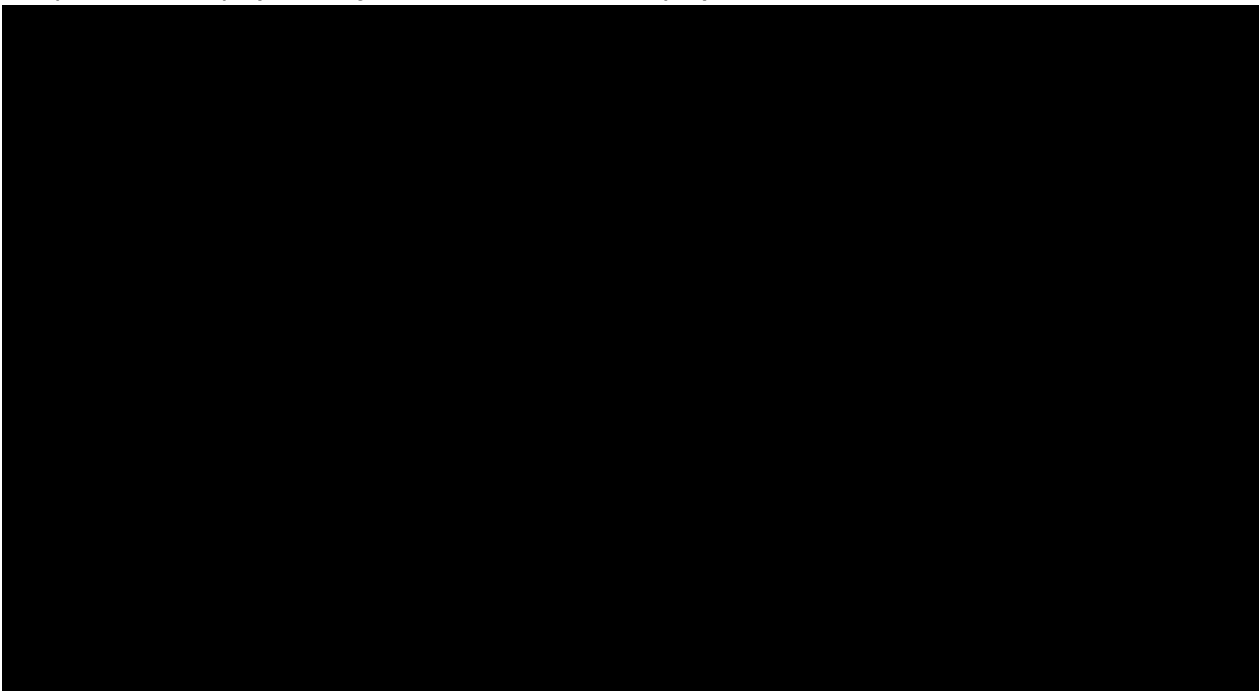
Założenie przejścia od razu do leków z programu B.46. możliwe jest przy zmianie leków 2. linii na leki z programu B.46. oraz przyjęcie BSC w kolejnych liniach (zmiana dla 3. Linii na BSC). Scenariusz ten był testowany w analizie wrażliwości (scenariusz „DSA 10”) i wykazał podobne wyniki i takie same wnioski jak w przypadku analizy podstawowej. Porównanie przykładowych wyników dla ww. wariantów przedstawiono poniżej (wyniki modelu zaktualizowanego o wszystkie aspekty przedstawione w niniejszym piśmie).

**Tabela 1. Wyniki analizy z perspektyw płatnika publicznego uwzględniającej różne sekwencje leczenia.**

Zasadność uwzględnienia innych leków z programu B.29. w kolejnej linii po porównywanych lekach potwierdzają zarówno zapisy programu lekowego B.29. (tzw. „programu 1. Linii”) umożliwiające stosowanie innych leków w przypadku częściowego braku odpowiedzi, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych czy decyzji lekarza jak i doniesienia z praktyki klinicznej wskazujące, że zmiana leczenia w obrębie programu B.29. występuje znacznie częściej niż przejście do programu B.46. (por. informacje dotyczące danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych przeprowadzone z

uwzględnieniem 11 632 pacjentów leczonych w programach lekowych w Polsce w latach 2014 – 2017 przedstawione przez Kapica-Topczewska i wsp. – referencja [52] analiz ekonomicznych).

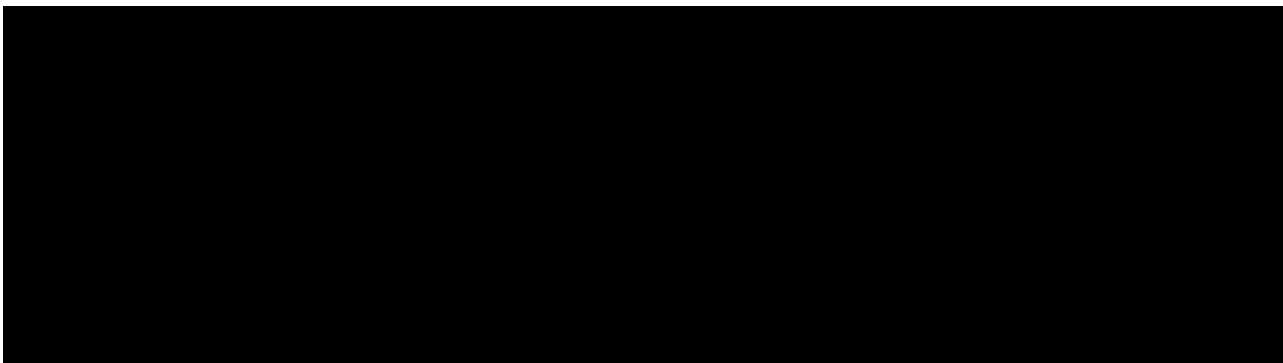
O skali różnicy świadczą również wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniające dane NFZ w zakresie liczby pacjentów leczonych w programach B.29 i B.46. oraz danych opublikowanych przez Kapica-Topczewska i wsp. (referencja [52] analiz ekonomicznych).



Powyższe informacje świadczą, że w danym roku liczba zmian terapii w obrębie programu B.29. może być około [redacted] niż zmian terapii na leki z programu B.46.

Co więcej, modelowane w analizie zdarzenia związane z dyskontynuacją leczenia z wykorzystaniem porównywanych leków (rezygnacji z leczenia ze wszystkich przyczyn zgodnie z wynikami badań klinicznych) uwzględniają zarówno zdarzenia kwalifikujące pacjenta do zmiany leczenia tylko w obrębie programu B.29. jak i zdarzenia kwalifikujące pacjenta od razu do leczenia w programie B.46.

Na uwagę zasługują następujące aspekty:



2) Analiza ekonomiczna (AE) wnioskodawcy nie przedstawia sposobu wyliczenia cen leków zawierających octan glatirameru (Copaxone, Remurel) oraz kładrybinę (Mavenclad) (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit a Rozporządzenia). Ceny te różnią się od widniejących na Obwieszczeniu MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku.

#### **Odpowiedź:**

W analizach jako dane wejściowe uwzględniono wysokość limitu finansowania za każdy lek refundowany w programie lekowym oraz cenę detaliczną i odpłatność pacjenta za leki refundowane z rynku aptecznego. W arkuszu „Tabela leków” modelu przedstawiono szczegółowe informacje na temat wyliczenia jednostkowych kosztów będących bezpośrednimi danymi wejściowymi.

W przypadku kładrybiny uwzględniono cenę 1 tabletki po 10 mg, przy czym w Polsce dostępne są 3 prezentacje produktu Mavenclad zawierające 1, 4 i 6 tabletek. Mając na uwadze brak oficjalnych danych na temat struktury rynku sprzedaży tych prezentacji w Polsce uwzględniono średni koszt tabletki z tych prezentacji. Dane poniżej zawierają zaktualizowane ceny, zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku.

**Tabela 2. Kalkulacja oficjalnego kosztu kładrybiny.**

	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Zakładany udział	Koszt NFZ za 1 tabletkę
<b>Mavenclad, tabl., 10 mg, 1 szt.</b>	10 010,82 PLN	0,00 PLN	1/3	10 010,8200 PLN
<b>Mavenclad, tabl., 10 mg, 4 szt.</b>	40 043,26 PLN	0,00 PLN	1/3	10 010,8150 PLN
<b>Mavenclad, tabl., 10 mg, 6 szt.</b>	60 064,89 PLN	0,00 PLN	1/3	10 010,8150 PLN
<b>Średni koszt 1 tabl. po 10 mg (dane wejściowe modelu)</b>				<b>10 010,82 PLN</b>

W przypadku octanu glatirameru uwzględniono średni ważony rynkiem koszt opakowania leku zawierającego tą substancję czynną. Uwzględniono leki: Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml; Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml; Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml; Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml. Każdy z tych leków wystarcza na 28 dni terapii. Uwzględniono więc średni koszt 28-dniowej terapii.

Dane dotyczące liczby opakowań leków stosowanych w programach lekowych dostępne są jedynie do końca marca 2019 roku (referencja [47] analiz ekonomicznych) i te dane zostały uwzględnione w opracowaniu. Dane poniżej zawierają zaktualizowane ceny, zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku.

**Tabela 3. Kalkulacja oficjalnego kosztu jednostkowego octanu glatirameru.**

	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Udział (I kwartał 2019)	Koszt NFZ za opakowanie
<b>Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml</b>	2 447,17 PLN	0,00 PLN	0,7%	2 447,17 PLN
<b>Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml</b>	2 097,57 PLN	0,00 PLN	76,9%	2 097,57 PLN
<b>Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml</b>	2 447,17 PLN	0,00 PLN	1,6%	2 447,17 PLN
<b>Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg/ml</b>	2 097,57 PLN	0,00 PLN	20,8%	2 097,57 PLN
<b>Średni koszt opakowania na 28 dni terapii (dane wejściowe modelu)</b>				<b>2 105,72 PLN</b>

3) *Analiza wrażliwości nie przedstawia wariantu dotyczącego możliwości powrotu pacjentów do leczenia alemtuzumabem lub kladrybiną w ramach PL B.46 (§ 5 ust. 9 Rozporządzenia). Zapis Programu nie wyklucza takiej możliwości. Możliwość zmiany leku oraz powrotu do leczenia może wpływać na wyniki analizy.*

#### **Odpowiedź:**

W analizach nie uwzględniono takiego scenariusza analizy wrażliwości, gdyż brakuje danych dotyczących częstości tego zjawiska w Polsce. Przy czym należy zwrócić uwagę na fakt, że analizach ekonomicznych zarówno kladrybina jak i alemtuzumab uwzględnione są w 3. linii leczenia dla obydwu interwencji. Wnioskowana technologia cechuje się niższym ryzykiem progresji i niższą częstotliwością rzutów choroby względem komparatorów. Oznacza to, że pominięcie dodatkowych kosztów ponownego leczenia kladrybiną i alemtuzumabem w kolejnych liniach leczenia jest niekorzystne dla wnioskowanej technologii (uwzględnienie tego aspektu poprawiałoby wyniki dla wnioskowanej technologii). Niemniej jednak ze względu na obecność tych leków w obydwu porównywanych schematach leczenia (wnioskowana technologia vs komparator), niskie wykorzystanie tych leków w programie B.46. (odpowiednio 1,1% i 5,4%) i ich wykorzystanie w modelu dopiero w 3. linii leczenia nie należy oczekiwać istotnych zmian w wynikach.

Przedkładany AOTMiT model umożliwia uwzględnienie ponownego leczenia kladrybiną i alemtuzumabem (arkusz „Cost inputs” – uwzględnione tylko koszty leczenia bez wpływu na skuteczność schematu leczenia) ale wyłącznie w sytuacji, w której kladrybina lub alemtuzumab to jedyny lek w danej linii (w analizach uwzględniono grupy leków stanowiących kolejne linie leczenia z efektem i kosztem ważonym udziałem tych leków).



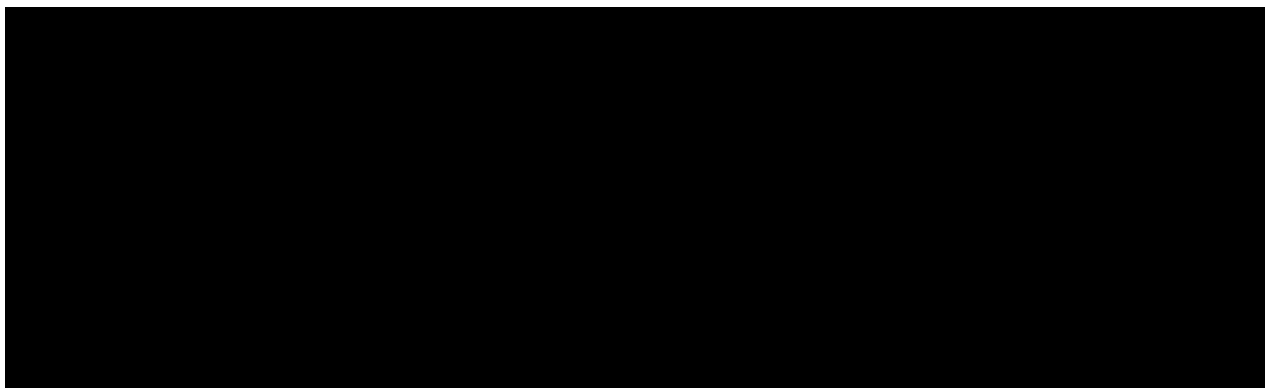
**Uwagi AOTMiT do analizy wpływu na budżet (BIA):**

- 1) W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono metodyki określenia wartości parametru „% pacjentów rozpoczynających stosowanie wnioskowanej technologii” w wariancie prawdopodobnym, dla II roku refundacji (str. 33 BIA wnioskodawcy) (§ 6 ust. 5 i 6 Rozporządzenia).

**Odpowiedź:**

W raporcie z BIA wystąpiła pomyłka – było: „Ponieważ teryflunomid i fumaran dimetylu zostały objęte refundacją od około połowy roku, stopień wykorzystania wnioskowanej technologii w 1. Roku określono jako średni stopień wykorzystania teryflunomidu lub fumaranu dimetylu w pierwszym (niepełnym) roku refundacji oraz pierwszym pełnym roku refundacji; stopień wykorzystania wnioskowanej technologii w 1. Roku określono jako średni stopień wykorzystania teryflunomidu lub fumaranu dimetylu z pełnych lat refundacji.”, a powinno być: „Ponieważ teryflunomid i fumaran dimetylu zostały objęte refundacją od około połowy roku, stopień wykorzystania wnioskowanej technologii w 1. Roku określono jako średni stopień wykorzystania teryflunomidu lub fumaranu dimetylu w pierwszym (niepełnym) roku refundacji oraz pierwszym pełnym roku refundacji; stopień wykorzystania wnioskowanej technologii w 2. Roku określono jako średni stopień wykorzystania teryflunomidu lub fumaranu dimetylu z pełnych lat refundacji.”

Szczegółowe kalkulacje przedstawiono poniżej.



Na uwagę zasługuje fakt, iż w zależności od wariantu analizy ww. wartości ulegają zmianie. Tym samym przy ocenie wykorzystania wnioskowanej technologii w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) uwzględniono odpowiednio minimalną i maksymalną wartość udziału w rynku dla komparatora.

### **Dodatkowe uwagi AOTMiT:**

*Dodatkowo, w związku z nową wartością progu opłacalności (166 758 zł) zwracam się z uprzejmą prośbą o uaktualnienie progu i jego implementację w analizach wnioskodawcy. Ponadto proszę o uwzględnienie w analizie wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanej populacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku:*

*a) Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:17562864211039648. Published 2021 Aug 18. doi:10.1177/17562864211039648.*

### **Odpowiedź:**

Poza przedstawionymi powyżej zmianami, w dołączonych do niniejszego pisma zaktualizowanych analizach ekonomicznych uwzględniono:

- próg opłacalności obowiązujący od końca października br. (166 758 PLN);
- oficjalne ceny leków refundowanych zgodne z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (z dnia 21 października 2021 przedstawiające ceny obowiązujące od 1 listopada 2021);
- ceny komparatorów w wariantach z RSS określone na podstawie wyników przetargów zebranych w sierpniu 2021 roku;
- korektę niektórych formuł i danych wejściowych modelu (formuła komórki 'Koszt rzutu'!G6 została skorygowana).

Wspomniane wytyczne Wiendl i wsp. 2021, opublikowane po dacie złożenia wniosku, uwzględniono w zaktualizowanej wersji APD w rozdziale 2.6 a także w AKL, w dyskusji.

Dodatkowo, w APD i AKL uaktualniono listę leków refundowanych a także rekomendacje finansowe polskiej i światowych agencji HTA odnośnie interwencji wnioskowanej i komparatorów.