



Rekomendacja nr 9/2022

z dnia 20 stycznia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kesimpta (ofatumumab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Kesimpta (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie **pod warunkiem**

Uzasadnienie rekomendacji

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa badania kliniczne z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące stosowanie ofatumumabu (OMB) względem teryflunomidu (TERI) - ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II (*badania opisano łącznie z uwagi na identyczną metodykę*). Z powodu braku badań porównujących OMB z pozostałymi komparatorami, tj. interferon beta 1a (INFB-1a), interferon beta 1b (INFB-1b), peginterferon beta-1a (peg-INF-1a), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (DMF), przedstawiono wyniki porównania pośredniego w oparciu o przegląd systematyczny z metaanalizą Samjoo i wsp. 2020.

Podsumowując, wyniki porównania bezpośredniego wskazują na skuteczność OMB w porównaniu z TERI odnośnie redukcji rocznego wskaźnika rzutów (*ASCLEPIOS I - redukcja wyniosła 51%, ASCLEPIOS II redukcja wyniosła 58%*); niższego ryzyka wystąpienia pogorszenia niepełnosprawności (*3-miesięczne potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności ASCLEPIOS I: redukcja 35%, ASCLEPIOS II redukcja o 34%; 6-miesięczne potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności ASCLEPIOS I: redukcja ryzyka o 39%, w analizie zbiorczej ASCLEPIOS I i II o 32%*). Ponadto analiza wyników wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższą liczbą nowych zmian GD+ w obrazach t1-zależnych (*redukcja*



wyniosła 94-97% w populacji pacjentów stosujących OMB) oraz roczną liczbą nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych, a także z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania terapii (redukcja wyniosła 82-85% w populacji pacjentów stosujących OMB). W poszczególnych badaniach nie wykazano istotnych statystycznych różnic pomiędzy grupami w zakresie średnich rocznych zmian objętości mózgu, natomiast wyniki meta-analizy obu badań wykazały istotnie statystycznie mniejszą redukcję objętości mózgu w wyniku zastosowania OMB, w porównaniu z TERI. Zbiorcza analiza wyników z badań ASCLEPIOS I i II wykazała, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie 3-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 0-12 miesiącu terapii oraz 8-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 12-24 miesiącu terapii.

W porównaniu pośrednim wykazano, że stosowanie OMB wiąże się ze statystycznie istotną redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do wszystkich komparatorów (INFB-1a, INFB-1b, peg-INF-1a, GA, DMF, TERI). Ponadto wyniki meta-analizy sieciowej wskazały na istotne statystycznie: wydłużenie czasu do 3 miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do INFB-1b (domięśniowo i podskórnie), TERI, INFB-1a oraz DMF, a wydłużenie czasu do 6 miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do TERI. W przypadku pozostałych komparatorów dla dwóch ostatnich punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Profil bezpieczeństwa OMB, oceniany na podstawie badań bezpośrednich ASCLEPIOS I i II wykazał, że stosowanie OMB w porównaniu do TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem, zaburzeń ze strony nerek i dróg moczowych ogółem; zaburzeń skóry i tkanki podskórnej ogółem (w tym: łysienia, świądu, wyprysku); zaburzeń naczyniowych ogółem (w tym: nadciśnienia) w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Zbiorcza analiza wyników z obu badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, infekcji, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku.

Porównanie pośrednie OMB vs. DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b, PEG-IFNB-1a, GA wykazało, że stosowanie OMB wiąże się ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do GA (20 mg) oraz INFB-1a (podskórnie). Nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji stosującej OMB w porównaniu do wszystkich komparatorów.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z większością wskazanych komparatorów, tj.: INFB-1a, INFB-1b, peg-INF-1a, GA, DMF, a także brak długofalowych (>3 lat) wyników badań dla OMB, w analizowanej populacji. NICE w raporcie TA533 wyraził zastrzeżenie, że wyniki badań z peginterferonem beta nie odzwierciedlają doświadczenia klinicznego, uwzględniono te badania w analizie wrażliwości.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej, stosowanie OMB w miejsce któregośkolwiek komparatora

Oszacowany ICUR dla porównania Kesimpta z komparatorami wyniósł

Wartości dotyczące porównania z octanem glatirameru oraz

peginterferonem znajdują się [REDAKTOWANE] Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej dotyczy w szczególności braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi oraz braku dostępu do długookresowych wyników skuteczności praktycznej porównywanych interwencji. Należy mieć na względzie, że zastosowanie ofatumumabu zamiast innej dostępnej w leczeniu stwardnienia rozsianego technologii lekowej wiąże się [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab), [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowania populacji oraz kształtowanie się udziałów w rynku analizowanych leków.

Ponadto należy mieć na uwadze, że obecnie toczą się postępowania dla innych leków, które mają być stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego B.29, co w konsekwencji może wpływać na niepewność wyników analizy ekonomicznej i finansowej w przyszłych latach.

Zidentyfikowano cztery pozytywne (NICE 2021, SMC 2021, CADTH 2021, CADTH 2021) rekomendacje refundacyjne dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (ofatumumabu, OMB). W dokumentach tych zwraca się głównie uwagę na wymóg wprowadzenia w życie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i potwierdzenia aktywnej postaci choroby przed rozpoczęciem leczenia OMB.

Zatem, mając na uwadze powyższe oraz stanowisko Rady Przejrzystości uznaje się za zasadne finansowanie ocenianej terapii ze środków publicznych w programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” jedynie w przypadku, gdy [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kesimpta (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123, proponowana cena zbytu netto wynosi: [REDAKTOWANE]

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis, MS, łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą o podłożu immunologicznym. Odznacza się wieloogniskowym i rozsianym w czasie powstawaniem zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, które prowadzą do utraty aksonów. Przebieg choroby może być zmienny, jednak systematycznie prowadzi do pogarszania stanu neurologicznego pacjentów i jest najczęstszą nieurazową przyczyną trwałego

inwalidztwa u młodych osób. Objawy MS są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów MS należą: spastyczność i męczliwość. Rzut choroby oznacza pojawienie się nowych lub wyraźne pogłębienie dotychczasowych obiektywnych objawów neurologicznych, które utrzymują się co najmniej 24 godziny, bez współistniejącej gorączki czy infekcji. Epizody napadowe trwające kilka sekund lub minut (np. nerwoból nerwu trójdzielnego), które powtarzają się w okresie przekraczającym 24 godziny, mogą być uważane za rzut. Podstawą rozpoznania rzutu jest ocena kliniczna.

Postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

- rzutowo-remisyjne stwardnienie rozsiane (*ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS*);
- wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (*ang. secondary-progressive multiple sclerosis, SPMS*);
- pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane (*ang. primary progressive multiple sclerosis, PPMS*);
- postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane (*ang. progressive-relapsing multiple sclerosis, PRMS*).

Liczba pacjentów w Polsce dotkniętych MS szacowana jest na ok. 45 tys., co stanowi 110-115 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Co roku odnotowuje się ok. 2 000 nowych zachorowań. Ocenia się, że postać rzutowo-remisyjna (RRMS) występuje u około 80% chorych. Na MS najczęściej chorują osoby w wieku 20-40 lat.

Choroba skraca długość życia średnio o 6-7 lat. Śmierć może nastąpić w wyniku powikłań chorobowych związanych z objawami neurologicznymi i unieruchomieniem.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych w ramach PL B.29. za komparator dla wnioskowanej technologii uznano: interferon beta 1a (INFB-1a), interferon beta 1b (INFB-1b), peginterferon beta-1a (peg-INF-1a), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (DMF), teryflunomid (TERI). Wybór komparatorów jest zasadny.

Należy zwrócić uwagę, iż aktualnie w ramach programu lekowego B.29. trwają procesy refundacyjne dotyczące innych leków, które mają być stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ofatumumab (OMB) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1 (IgG1) anty-CD20. Wykazano, że ofatumumab indukuje lizę komórek zarówno z dużą, jak i małą ekspresją CD20. Limfocyty T z ekspresją CD20 są także usuwane przez OMB.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Kesimpta (ofatumumab) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (*ang. relapsing forms of multiple sclerosis, RMS*) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab) obejmuje leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Zatem oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem refundacyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które

w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania:

- ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II (Hauser 2020) - 2 badania dotyczące bezpośredniego porównania OMB do TERI o identycznej metodyce, opisane w 21 publikacjach. Badania ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne III fazy, do których włączono pacjentów ze zdiagnozowanymi postaciami stwardnienia rozsianego, przebiegającymi z aktywnością rzutową. Liczba pacjentów ogółem w badaniu: ASCLEPIOS I to N=927 (OMB: n=465; TERI n=462), a w ASCLEPIOS II to N=955 (OMB: n=481; TERI n=474). Okres obserwacji: 30 miesięcy + minimum 9 miesięcy po ostatniej dawce leku. Ze względu na identyczną metodykę badania te opisano i analizowano łącznie;
- APLIOS – badanie drugiej fazy, porównujące dwie formy podania OMB – wstrzykiwacz automatyczny vs. ampułko-strzykawka, opisane w 6 publikacjach;
- APOLITOS – badanie dotyczące OMB w porównaniu do placebo;
- ALITHIOS – badanie jednoramienne, eksperymentalne, fazy 3b, w którym oceniano długofalowe efekty stosowania OMB (do 5 lat) u pacjentów uczestniczących wcześniej w innych badaniach klinicznych (ASCLEPIOS I/II, APLIOS czy APOLITOS); badanie nieukończone;
- Badanie ankietowe Ross i wsp. 2021, w którym oceniano wygodę stosowania wstrzykiwacza Sensoready, z którego podawano OMB, względem innych wstrzykiwaczy.

oraz dodatkowo:

- 6 opracowań wtórnych: 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową (Samjoo i wsp. 2020, Samjoo i wsp. 2021, Liu i wsp. 2021) oraz 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy (Cotchett i wsp. 2021, Margoni i wsp. 2021 i CADTH 2021).

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w przypadku badań ACLEPIOS I oraz ASCLEPIOS II dla większości analizowanych domen określono jako niskie. W dwóch obszarach – utajenie randomizacji selektywne oraz prezentacja wyników – przypisano niskie/niejasne ryzyko błędu. Zgodnie z oceną wg skali AMSRAR II przegląd systematyczny Samjoo i wsp. 2020 cechował się umiarkowaną wiarygodnością, zaś pozostałe opracowania wtórne (Samjoo i wsp. 2021, Liu i wsp. 2021 Cotchett i wsp. 2021, Margoni i wsp. 2021, CADTH 2021) oceniono jako przeglądy o niskiej lub krytycznie niskiej jakości.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących OMB względem następujących technologii alternatywnych INFB-1a, INFB-1b, peg-INF-1a, GA i DMF, a jedyne względem TERI.

W niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego OMB vs TERI na podstawie badań ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II oraz wyniki pośredniego OMB vs DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b, PEG-IFNB-1a, GA na podstawie przeglądu systematycznego Samjoo i wsp. 2020. Odstąpiono od szczegółowego przedstawiania wyników na podstawie pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie OMB vs TERI (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II)

Istotne statystycznie różnice wykazano w następujących punktach końcowych:

- Roczny wskaźnik rzutów (ARR) - w grupie OMB vs TERI wykazano istotnie statystycznie niższy ARR w analizie indywidualnych wyników jak i analizie zbiorczej/meta-analizie badań ASCLEPIOS I i II :
 - RR=0,49 (95% CI: 0,37; 0,65; p<0,001) - ASCLEPIOS I;
 - RR=0,42 (95% CI: 0,31; 0,56; p<0,001) - ASCLEPIOS II;
 - RR=0,46 (95% CI: 0,375; 0,563, p<0,001) - ASCLEPIOS I i II (analiza zbiorcza);
 - Różnica=-0,13 (95% CI: -0,17; -0,09; p<0,05) -ASCLEPIOS I i II (meta - analiza).
- Ocena wskaźników niepełnosprawności - w grupie OMB vs TERI wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia:
 - 3-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności w analizie indywidualnych wyników jak i analizie zbiorczej badań ASCLEPIOS I i II (brak danych z meta-analizy):
 - HR=0,65 (95% CI: 0,45; 0,96; p<0,05) - ASCLEPIOS I;
 - HR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,97; p<0,05) - ASCLEPIOS II;
 - HR=0,66 (95% CI: 0,50;0,86, p=0,002) - ASCLEPIOS I i II (analiza zbiorcza).
 - 6-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności w analizie badania ASCLEPIOS I i analizie zbiorczej badań ASCLEPIOS I i II (brak danych z meta-analizy):
 - HR=0,61 (95% CI: 0,40; 0,93; p<0,05) - ASCLEPIOS I;
 - HR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,92, p=0,01) - ASCLEPIOS I i II (analiza zbiorcza).
- Dotyczących wyników z rezonansu magnetycznego (MRI) - stosowanie OMB vs TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższą:
 - liczbą nowych zmian GD+ w obrazach T1-zależnych w analizie indywidualnych wyników jak i analizie zbiorczej/meta-analizie badań ASCLEPIOS I i II:
 - RR=0,03 (95% CI: 0,01; 0,05; p<0,001) - ASCLEPIOS I;
 - RR=0,06 (95% CI: 0,04; 0,10; p<0,001) - ASCLEPIOS II;
 - % różnica wynosiła 95,9% (p=0,001) - ASCLEPIOS I i II (analiza zbiorcza);
 - WMD=-0,46 (95% CI: -0,54; -0,37, p<0,05) - ASCLEPIOS I i II (meta-analiza);
 - roczną liczbą nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w analizie indywidualnych wyników i meta-analizie badań ASCLEPIOS I i II (brak danych z analizy zbiorczej):
 - RR=0,18 (95% CI: 0,15; 0,22; p<0,001) - ASCLEPIOS I;
 - RR=0,15 (95% CI: 0,13; 0,19; p<0,001) - ASCLEPIOS II;
 - WMD=3,40 (95% CI: -3,81; -2,99; p<0,05) - ASCLEPIOS I i II (meta-analiza).
 - średnio roczną zmianą objętości mózgu wykazane tylko w meta-analizie badań ASCLEPIOS I i II (brak analizy zbiorczej):
 - WMD=0,065 (95% CI: 0,004; 0,13; p<0,05) - ASCLEPIOS I i II (meta-analiza).

- Zmiana stężenia łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu - stosowanie OMB vs TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższym stężeniem łańcucha lekkiego neurofilamentu w osoczu w 3., 6. i 12. miesiącu terapii. Analiza indywidualnych wyników badań ASCLEPIOS I i II – redukcja o 7 do 27%.
- Czas do przerwania udziału w badaniu i czas do przerwania terapii - stosowanie OMB vs TERI wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem przerwania terapii, wykazano jedynie w badaniu ASCLEPIOS I (brak analizy zbiorczej):
 - RR=0,66 (95% CI: 0,50; 0,88; p<0,05) - ASCLEPIOS I;
- NEDA-3 - zbiorcza analiza wyników z obu badań wykazała, że stosowanie OMB vs TERI wiąże się z istotnie statystyczną
 - 3-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 0-12 miesiącu terapii. OR=3,36 (95% CI: 2,67; 4,21, p<0,001);
 - 8-krotnie wyższą szansą uzyskania braku aktywności choroby (złożony punkt końcowy NEDA-3) w 12-24 miesiącu terapii. OR=8,09 (95% CI: 6,26; 10,45, p<0,001).



Porównanie pośrednie OMB vs. DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b, PEG-IFNB-1a, GA (Samjoo i wsp. 2020)

- Roczny wskaźnik rzutów - stosowanie OMB wiąże się z statystycznie istotną redukcją rocznej liczby rzutów w porównaniu do wszystkich komparatorów. Najniższa mediana RR=0,38 (95% CI: 0,27; 0,53; p<0,05) dla INFB-1a, a najwyższa mediana RR=0,59 (95% CI: 0,41; 0,86; p<0,05) dla DMF;

- Potwierdzona progresja niepełnosprawności – stosowanie OMB wiąże się ze statystycznie istotnym wydłużeniem czasu do:
 - 3-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do INFB-1b (domięśniowo i podskórnie), TERI, INFB-1a oraz DMF. Najniższa mediana HR=0,57 (95% CI: 0,35; 0,93; p<0,05) dla INFB-1a i DMF, a najwyższa mediana HR=0,66 (95% CI: 0,49; 0,88; p<0,05) dla TERI. W przypadku pozostałych komparatorów nie wykazano różnic istotnych statystycznie (PEG-IFNB-1a, GA);
 - 6-miesięcznej potwierdzonej progresji niepełnosprawności w porównaniu do TERI. Mediana HR=0,68 (95% CI: 0,48;0,96, p<0,05). W przypadku pozostałych komparatorów nie wykazano różnic istotnych statystycznie (DMF, INFB-1a, INFB-1b, PEG-IFNB-1a, GA).

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie OMB vs TERI (ASCLEPIOS I i ASCLEPIOS II)

Zbiorcza analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w okresie obserwacji wynoszącym do 100 dni po podaniu ostatniej dawki leku, że stosowanie OMB vs TERI wiąże się z istotnie statystycznie:

- niższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych; zaburzeń ze strony nerek i dróg moczowych; zaburzeń skóry i tkanki podskórnej; zaburzeń naczyniowych;
- wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania leku; urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy OMB vs TERI dla: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, infekcji, ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich infekcji, ciężkich reakcji związanych z podaniem leku, nowotworów złośliwych) oraz zgonów.

Porównanie pośrednie OMB vs. DMF, TERI, INFB-1a, INFB-1b, PEG-IFNB-1a, GA (Samjoo i wsp. 2020)

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji stosującej OMB w porównaniu do wszystkich komparatorów.

Analiza wykazała, że stosowanie OMB wiąże się ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w porównaniu do GA (20 mg) oraz INFB-1a (podskórnie). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie ryzyka przerwania leczenia z dowolnej przyczyny w populacji stosującej OMB w porównaniu do INFB-1a (domięśniowo), INFB-1b (podskórnie), TERI, GA (40 mg), DMF.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie jednoramienne ALITHIOS.

Szczątkowe wyniki dla 1671 pacjentów przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym i dotyczyły przyczyny przerwania terapii OMB. Spośród 1671 pacjentów, ogółem 53 (3,3%) przerwało terapię OMB z następujących (najczęstszych) przyczyn: decyzja pacjenta/opiekuna (0,9%); zdarzeń niepożądanych (0,5%); decyzja lekarza (0,2%).

Analizy zbiorcze

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa wnioskodawca uwzględnił 2 analizy zbiorcze dotyczące bezpieczeństwa OMB stosowanego w rekomendowanych dawkach:

- Bar-Or i wsp. 2020 - w analizie stwierdzono, że OMB stosowany w rekomendowanej dawce 20 mg podskórnie był lepiej tolerowany niż OMB stosowany w postaci dożylniej lub wyższych dawkach;

- Cross i wsp. 2020 - w analizie uwzględniono 1873 pacjentów, a mediana czasu trwania terapii wyniosła 21,0 miesięcy (1903 pacjento-lat) w przypadku pacjentów stosujących ciągle OMB i 4,4 miesiąca w przypadku pacjentów przestawionych na terapię analizowaną interwencją (215,6 pacjento-lat; ogółem okres ekspozycji wynosił łącznie w obu grupach 2118,6 pacjento-lat). Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa były zgodne z wynikami badań ASCLEPIOS I i II.

Opracowania wtórne

Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (Samjoo i wsp. 2021, Liu i wsp. 2021 Cotchett i wsp. 2021, Margoni i wsp. 2021, CADTH 2021) są zbieżne z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa OMB przedstawionymi przez wnioskodawcę i wskazują, że OMB jest istotnie skuteczniejszy pod względem redukcji wskaźników rzutów w porównaniu do komparatorów.

Informacje na podstawie ChPL

Według ChPL Kesimpta najważniejszymi i najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (39,4%), ogólnoustrojowe reakcje związane ze wstrzyknięciem (20,6%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (10,9%) oraz zakażenia dróg moczowych (11,9%).

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kesimpta na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb.

- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (2021) opublikowało raporty dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem OMB, zgłoszone przez stronę WHO VigiBase. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych podczas stosowania OMB niezależnie od dawki, wskazania czy formy podania, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, infekcje i zakażenia pasożytnicze, zaburzenia ze strony układu nerwowego, krwi i układu limfatycznego, układu oddechowego i klatki piersiowej, zranień i zatruc;
- UPRL (2014) opublikował zalecenie dotyczące badań przesiewowych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia OMB (Arzerra).

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej związane są w szczególności z następującymi aspektami:

- Brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z większością wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów, tj.: fumaranem dimetylu, octanem glatirameru, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b oraz peginterferonem beta-1a. Porównanie bezpośrednie było możliwe tylko względem teryflunomidu na podstawie badań RCT. W przypadku pozostałych komparatorów przedstawiono wyniki porównania pośredniego na podstawie przeglądu systematycznego o umiarkowanej jakości (Samjoo i wsp. 2020).
- W przypadku badań uwzględnionych w przeglądzie Samjoo i wsp. 2020 zaobserwowano niejednorodność w niektórych wyjściowych cechach włączonych grup chorych. Włączono badania przeprowadzone w populacji pacjentów z RMS, przy czym ostatecznie w większości włączonych do analizy sieciowej (NMA) badań uczestniczyli chorzy z RRMS lub stanowili oni zdecydowaną większość.
- NICE w raporcie TA533 wyraził zastrzeżenie, że wyniki badań z peginterferonem beta nie odzwierciedlają doświadczenia klinicznego, niemniej w analizie wrażliwości uwzględniono te badania.
- Brak długofalowych (>3 lat) wyników badań dla OMB, w analizowanej populacji. Tym samym brak jest długoterminowych danych w zakresie skuteczności praktycznej OMB;

- W przypadku badań ASCLEPIOS I i II pomimo włączenia do badania pacjentów z RMS, ostatecznie około 94% pacjentów stanowiły osoby z RRMS. Ponadto terapię przerwało >10% pacjentów w obu grupach - kontrolnej i badanej;

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii ofatumumabem (Kesimpta) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA). Przedstawiono również zestawienie kosztów-konsekwencji. W analizie przyjęto:

- komparatory: interferon beta 1a (INFB-1a), interferon beta 1b (INFB-1b), peginterferon beta-1a (peg-INF-1a), octan glatirameru (GA), fumaran dimetylu (DMF), teryflunomid (TERI);
- perspektywa: płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ i pacjenta). Ze względu na znikome różnice wyników z perspektywy wspólnej względem wyników z perspektywy NFZ odstąpiono od ich przedstawiania;
- horyzont czasowy: dożywotni (64 lata);
- założenia dotyczące skuteczności porównywanych leków i kolejnych linii leczenia zgodne z wynikami badań klinicznych;
- kategorie kosztowe: koszt stosowania porównywanych leków; koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programów lekowych B.29. i B.46.; koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanych programów lekowych; koszt opieki wspomagającej; koszt leczenia rzutu choroby; koszt leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ, stosowanie terapii OMB w miejsce któregośkolwiek komparatora [REDACTED]. Oszacowania ICUR dla porównania OMB względem każdego z komparatorów:

[REDACTED]

Wartości ICUR dotyczące porównania z [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- probabilistyczną AE - [REDACTED]
- jednokierunkową AE – testowano łącznie 75 scenariuszy w:
 - scenariuszach zakładających górny przedział ufności HR Kesimpta, przy jednoczesnej dolnej granicy przedziału ufności HR dla komparatora - wszystkie komparatory zdominowały wnioskowana technologia;
 - scenariuszu, dla którego przyjęto opcjonalne źródła danych skuteczności w redukcji progresji choroby, [REDACTED] dominuje technologię wnioskowaną.
 - pozostałych scenariuszy nie nastąpiła zmiana wnioskowania względem wyników analizy podstawowej (technologia pozostała: [REDACTED])

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają z braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi oraz ograniczonego dostępu do danych dotyczących długookresowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla porównywanych interwencji.

Należy również wskazać na niepewność wyników analizy ekonomicznej w przyszłych latach, ze względu na fakt dynamicznie rozwijającego się rynku leków wskazanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, a także w świetle trwających procesów refundacyjnych leków zarejestrowanych w omawianym wskazaniu.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z uwzględnieniem przez wnioskodawcę badania RCT wykazującego istotnie statystyczną przewagę technologii wnioskowanej nad komparatorem, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab) w leczeniu dorosłych pacjentów we wskazaniu określonym w programie lekowym B.29.

Założenia analizy:

- perspektywa: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) ponieważ sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy w związku z tym wyniki z tych perspektywy są tożsame;
- horyzont czasowy: 2-letni (od stycznia 2022 r. do końca grudnia 2023 r.);
- uwzględnione kategorie kosztowe i założenia jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji w:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab), [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów obarczonych niepewnością i głównych danych wejściowych do modelu, która obejmowała oprócz wariantów minimalnego oraz maksymalnego, analizę 69 alternatywnych scenariuszy w wariancie [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Do ograniczeń analizy można zaliczyć w szczególności niepewność oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

[REDAKTOWANE]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Proponowanymi przez wnioskodawcę rozwiązaniami, pozwalającymi na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem terapii OMB, są:

- [REDAKTOWANE]
- objęcie refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego na poziomie 25% (na poziomie redukcji ceny pierwszego odpowiednika w grupie limitowej i minimalnej redukcji kosztu leków szpitalnych obserwowanej w ostatnich latach po wprowadzeniu nowego produktu leczniczego do grupy limitowej).”

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN, Polska);
- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG 2021, Europa);
- National Health Service (NHS 2019, Wielka Brytania);
- The European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis oraz The European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN 2018, Europa);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018, Wielka Brytania);
- American Academy of Neurology (AAN 2018, USA);
- Spanish Society of Neurology (SSN 2016, Hiszpania);
- Up To Date 2021.

Podsumowując, wszystkie wymienione powyżej wytyczne w ramach terapii I linii zalecają stosowanie jednego z leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) m.in. interferonu beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu czy teryflunomidu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, braku tolerancji na leczenie lub odpowiedzi na leczenie zaleca się zmianę leku DMT na inny z grupy leków pierwszego wyboru.

Do terapii ofatumumabem odnoszą się jedynie wytyczne najnowsze (MSTCG 2021, Up to Date 2021), co może mieć związek z opublikowaniem pozostałych rekomendacji przed rejestracją tego leku. Jest on wskazywany jako jeden z leków pierwszego wyboru i jako wysoce skuteczny.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne w zakresie produktu leczniczego Kesimpta (ofatumumab) z tego wszystkie były pozytywne (NICE 2021, SMC 2021, CADTH 2021, CADTH 2021). W dokumentach tych zwraca się głównie uwagę na wymóg wprowadzenia w życie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i udowodnienia aktywnej postaci choroby przed rozpoczęciem leczenia ofatumumabem.

Dwie agencje (AWMSG 2021, NCPE 2021) zrezygnowały z wykonania oceny lub podkreślają potrzebę wykonania w tym celu pełnego raportu HTA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Kesimpta jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w żadnym z nich nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.11.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1507.2021.16.PBO), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Kesimpta (ofatumumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 wstrzykiwacz, kod EAN 07613421040123, we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 9/2022 z dnia 17 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Kesimpta (ofatumumabum) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2022 z dnia 17 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Kesimpta (ofatumumabum) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.57.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Kesimpta (ofatumumab) w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Data ukończenia: 04 stycznia 2022 r.