



Warszawa, dnia 11 lutego 2025 r.

Znak sprawy: BP.422.4.2025.MKS
Kontakt: Michał K. Skroński, starszy specjalista
e-mail: m.skronski@aotm.gov.pl
tel.: 22 101 46 48

Pan
Marek Kos
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dnia 11 grudnia 2024 r. (znak: PLR2.4504.635.2024.4.JW), wydane na podstawie art. 16a ust. 5 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i dotyczące wydania opinii dotyczącej zmiany brzmienia treści programu lekowego B.29 uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 13/2025 z dnia 11 lutego 2025 r. w sprawie zasadności wprowadzenia zmian dla kładrybiny w ramach programu lekowego B.29 Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35).

Metodyka oceny

Procedowane zmiany w programie B.29 odnoszą się do kładrybiny. Celem zmian jest zrównanie dostępności do tej technologii w I linii leczenia postaci rzutowo-remisyjnej [RRMS] względem interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu, ofatumumabu, okrelizumabu oraz interferonu beta-1b. Zasadniczo zmiana dotyczy kryterium kwalifikacji w zakresie liczby rzutów klinicznych choroby. Aktualnie do leczenia kładrybiną mogą być kwalifikowani pacjenci w przypadku:

- wystąpienia minimum 2 rzutów klinicznych niezależnie od zmian MRI w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;

proponowane jest referowanie kwalifikacji do funkcjonującego kryterium dla pozostałych technologii, czyli:

- wystąpienia minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowego ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją.

Pozostałe proponowane zmiany są porządkową konsekwencją powyższego.

Celem oceny zasadności zmiany opisu programu lekowego przeprowadzono prace analityczne obejmujące kilka obszarów:

- I. Rozpatrzenie aktualnego oraz proponowanego brzmienia wskazań pod kątem zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz wytycznymi klinicznymi.
- II. Przegląd kryteriów dla populacji analizowanej w rejestracyjnych badaniach klinicznych.
- III. Prognoza zmian w zakresie liczebności populacji i wynikający z niej wpływ na wydatki płatnika publicznego.

Podsumowanie dowodów naukowych

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Wskazania rejestracyjne dla produktu Mavenclad (kladrybina w tabletkach do stosowania doustnego) nie uległo zmianie od pierwotnej rejestracji (22 sierpnia 2017 r.). Produkt ten jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu rzutowej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności, potwierdzonej objawami klinicznymi lub wynikami diagnostyki obrazowej (MRI). ChPL nie definiuje postaci o dużej aktywności choroby.

Wskazania dla innych technologii, do których zrównana ma być dostępność refundacyjna, czyli interferonu beta-1a, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu, ozanimodu, ponesimodu, ofatumumabu, okrelizumabu oraz interferonu beta-1b zostały określone następująco:

- Avonex (interferon beta-1a) u osób dorosłych w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SR) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami;
- Copaxone (octan glatirameru) jest wskazany w leczeniu pacjentów z postaciami rzutowymi stwardnienia rozsianego;
- Tecfidera (fumaran dimetylu) jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 13 lat i starszych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;
- Plegridy (peginterferon beta-1a) jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;
- Aubagio (taryflunomid) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo-ustępującym;
- Zeposia (ozanimod) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych;
- Ponvory (ponesimod) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych;
- Kesimpta (ofatumumab) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) z aktywną chorobą potwierdzoną w badaniu klinicznym lub obrazowym;
- Ocrevus (okrelizumab) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS), z aktywną chorobą, zdefiniowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych;
- Betaferon (interferon beta-1b) jest wskazany w leczeniu pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.

Mając na uwadze powyższe, kladrybina jest jedyną opcją terapeutyczną wśród analizowanych, gdzie odwołano się do pacjentów z postacią o dużej aktywności choroby.

Zgodnie z ChPL bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Mavenclad (kladrybina w tabletkach do stosowania doustnego) wykazano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CLARITY) z udziałem 1 326 pacjentów z RRMS. Kryterium włączenia pacjentów do badania było wystąpienie co najmniej 1 rzutu w ciągu poprzednich 12 miesięcy. Powyżej dwóch trzecich badanych pacjentów nie było uprzednio poddanych leczeniu stwardnienia rozсіяnego produktami leczniczymi modyfikującymi przebieg choroby. Pozostali pacjenci byli uprzednio leczeni interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru lub natalizumabem. Analizy post-hoc skuteczności w podgrupach przeprowadzono u pacjentów z dużą aktywnością choroby, leczonych kladrybiną stosowaną doustnie w zalecanej dawce całkowitej 3,5 mg/kg i obejmowały one: pacjentów z 1 rzutem w poprzednim roku i co najmniej 1 zmianą T1 Gd+ lub 9 lub więcej zmian T2 podczas leczenia innymi produktami modyfikującymi przebieg choroby oraz pacjentów z 2 lub więcej rzutami w poprzednim roku podczas leczenia modyfikującym przebieg choroby lub bez leczenia. W analizach post-hoc na danych z badania CLARITY spójny efekt leczenia w odniesieniu do rzutów obserwowano przy częstości nawrotów na rok w zakresie 0,16-0,18 w grupach kladrybiny i 0,47-0,50 w grupie placebo ($p < 0,0001$). W porównaniu do ogólnej populacji większy efekt obserwowano w czasie do 6-miesięcznej ustalonej niepełnosprawności, gdzie kladrybina zmniejszyła ryzyko postępu niepełnosprawności o 82% (HR 0,18, 95%CI [0,07; 0,47]).

Mając na uwadze dokumentację rejestracyjną należy zauważyć, że proponowane brzmienie wskazań refundacyjnych nie jest w pełni zgodne z dowodami naukowymi stanowiącymi podstawę rejestracji. Główne zastrzeżenie dotyczy możliwej interpretacji, że jedno nowe ognisko wrażliwe na gadolin w badaniu MRI, które nie spełnia definicji rzutu choroby mogłoby stanowić kryterium kwalifikacji do refundacji kladrybiny. W badaniu klinicznym obligatoryjnym kryterium było wystąpienie minimum jednego rzutu klinicznego w poprzednim roku przed włączeniem leczenia. Niemniej, brzmienie wskazania rejestracyjnego nie obejmuje tej kwestii i jest sformułowane bardziej ogólnie.

Przegląd systematyczny badań

Nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego pacjentów z RRMS co najmniej 1 zmianą Gd+, ale bez rzutów w roku poprzedzającym włączenie, u których stosowano kladrybinę.

Pozycja terapeutyczna kladrybiny wobec innych dostępnych technologii nie jest jednoznaczna.

Uwzględniono informacje z przeglądu systematycznego Samjoo 2023¹ - przeprowadzonego celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków modyfikujących przebieg rzutowej postaci stwardnienia rozсіяnego – metaanaliza sieciowa. W metaanalizie uwzględniono wyniki 41 badań, z których w 39 raportowano średnioroczny wskaźnik rzutów, ponadto w 28 3-miesięczną progresję niepełnosprawności, a w 25 progresję 6-miesięczną. W zakresie analizy dla średniorocznego wskaźnika rzutów (ARR) uwzględniono dane dla alemtuzumabu, ofatumumabu, ublituksymabu, natalizumabu, okrelizumabu, fingolimodu, kladrybiny, ozanimodu, ponesimobu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu B-1a, interferonu B-1a oraz teryflunomidu. Wykazano, że najbardziej skuteczne w zmniejszaniu częstości rzutów były alemtuzumab, ofatumumab oraz ublituksymab. W przypadku tych technologii wykazano zmniejszenie wskaźnika o ok. 70% (RR 0,28; 0,30; 0,31 odpowiednio). Kladrybina znalazła się na 7. miejscu zestawienia na 18 analizowanych (RR 0,42 95% CrI: 0,30; 0,59). W przypadku wszystkich analizowanych technologii wykazano istotność statystyczną na korzyść interwencji dla porównań względem placebo. Analiza dla 3-miesięcznej klinicznej progresji niepełnosprawności (3mCDP) obejmowała ten sam zakres substancji czynnych (różnice w zakresie wykorzystanych dawek). Wykazano, że najbardziej skutecznymi terapiami pod względem tego punktu końcowego były okrelizumab, alemtuzumab oraz ofatumumab,

¹ Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, Tiwari S, Brennan R, Boer I, Häring DA, Klotz L, Adlard N, Banhazi J. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. J Comp Eff Res. 2023 Jul;12(7):e230016. doi: 10.57264/ceer-2023-0016. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37265062; PMCID: PMC10508312.

charakteryzując się zmniejszeniem ryzyka o więcej niż 50% (HR 0,39; 0,43; 0,46 odpowiednio). Nie wykazano istotności statystycznej na korzyść interwencji dla porównań względem placebo w przypadku ublituksymabu, interferonu B-1a w dawce 22 µg, ozanimodu, octanu glatirameru, interferonu B-1b, B-1a w postaci domięśniowej oraz teryflunomidu. Kladrybina uplasowała się na 9. pozycji z wynikiem HR 0,67 (95% CrI: 0,46; 0,98).

W innym przeglądzie Gonzalez-Lorenzo 2024, w którym uwzględniono inny pakiet komparatorów, zarówno substancje stosowane poza programem lekowym jak i niedostępne w Polsce, wzięto pod uwagę 50 badań. Wyniki metaanalizy sieciowej dla oceny nawrotu po 24 miesiącach wskazują, że kladrybina uplasowała się na drugiej z 15 analizowanych pozycji, za mitoksantronem. W zakresie punktu końcowego dla oceny spowolnienia postępu niepełnosprawności po 24 miesiącach kladrybina zajęła 10. pozycję.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

Wzięto pod uwagę najnowsze wytyczne w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dokument², do którego referują informacje na stronie Europejskiego Towarzystwa Badań i Leczenia Stwardnienia Rozsianego został wydany w 2023 r. Dla pacjentów wcześniej nieleczonych z umiarkowanie aktywną chorobą można rozpocząć stosowanie terapii modyfikującej przebieg choroby o umiarkowanej skuteczności, takiej jak interferony-beta, octan glatirameru, teryflunomid lub fumaran dimetylu, jako uzupełnienie leczenia o wysokiej skuteczności i akceptowalnym bezpieczeństwie, taką jak kladrybina, modulatory S1PR, terapie zmniejszające liczbę komórek B, przy odpowiedniej długoterminowej obserwacji i stosowaniu natalizumabu u pacjentów seronegatywnych wobec wirusa Johna Cunninghama. Kladrybina stanowi również opcję dla pacjentów z chorobą o wysokiej aktywności obok modulatorów S1PR, terapii zmniejszających liczbę komórek B oraz natalizumabu. U pacjentów stosujących kladrybinę, z suboptymalną odpowiedzią na leczenie w 3. i 4. roku, trzeci cykl terapii kladrybiną może zostać podany lub zmieniony na jedno z przeciwciał monoklonalnych. Po upływie 4. roku i w przypadku suboptymalnej odpowiedzi zaleca się podanie trzeciego i ewentualnie czwartego cyklu, pamiętając, że dane potwierdzające takie postępowanie z zastosowaniem kladrybiny są nadal ograniczone.

Inne odnalezione dokumenty z lat 2018-2023 w sposób zgodny wskazują na model leczenia stwardnienia rozsianego. Zgodnie wskazano wystąpienie co najmniej jednego rzutu w ciągu roku poprzedzającym włączenie leczenia kladrybiną. Dodatkowe kryteria kwalifikacji zawierają liczbę zmian w MRI, liczbę ognisk Gd+, wcześniejszego stosowania innych leków modyfikujących przebieg choroby. W wytycznych zwrócono również uwagę, że podejście do wyróżniania populacji z szybko rozwijającą się, ciężką RRMS ulegały licznym zmianom.

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się szczegółowo do kryterium określonego jako co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed włączeniem leczenia kladrybiną.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W latach 2014-2024 (I połowa) z leczenia w programie B.29 łącznie skorzystało 28 330 pacjentów, a wydatki płatnika publicznego wyniosły 4 695 mln zł. Liczba pacjentów rokrocznie wykazuje wzrost. Kladrybina jest realnie sprawozdawana od listopada 2019 roku. Odnotowano łącznie 632 pacjentów, którzy stanowią łącznie niespełna 2% populacji programu. Mediana wieku pacjentów, u których podano co najmniej jedną dawkę ocenianej technologii medycznej wyniosła 33 lata, zakres 18-68 lat. Średnioroczny koszt leczenia wykazuje porównywalny poziom, w roku 2020 wynosił 91 tys. zł a w 2023 roku 82 tys. zł. Analiza obejmowała również rozpowszechnienie technologii w pierwszej linii leczenia, w 2023

² B. Yamout, M. Al-Jumah, M.A. Sahraian, Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines, Multiple Sclerosis and Related Disorders 83 (2024) 105435

odnotowano, że kladrybina została zastosowana u 70 z 3 458 pacjentów, czyli również porównywalne rozpowszechnienie jak względem populacji ogólnej – 2%. Można więc uznać, że biorąc pod uwagę okres dostępności do technologii nie jest to preferowana opcja przez praktyków klinicznych.

Biorąc pod uwagę opinię ekspertów klinicznych, którzy byli ankietowani na etapie aktualnej oceny inkrementalna wielkość populacji może wynosić od kilkunastu pacjentów w wariacie minimalnym – 18 do 210 w wariacie maksymalnym. Ekspertki wskazali, że populacja ta będzie wynikać ze zmniejszenia udziałów głównie interferonów oraz octanu glatiramery.

Analiza wykazała, że przedmiotowa zmiana może wiązać się z dodatkowymi wydatkami płatnika oszacowanymi na poziomie kilku milionów, ok. ■■■ mln zł. Analiza wrażliwości sugeruje, że w minimalnym wariacie może dojść do zmniejszenia wydatków płatnika o ■■■ mln zł lub w wariacie maksymalnym zwiększenia wydatków płatnika również do ■■■ mln zł.

Podsumowanie

Prezes Agencji biorąc pod uwagę charakterystykę problemu zdrowotnego, odniesienie w dokumentach rejestracyjnych **pozytywnie ocenia zasadność** zmiany opisu programu lekowego w zakresie dostępu do kladrybiny. Przy czym do rozważenia pozostaje kwestia nadania brzmienia kryterium podstawowego jednoznacznie wskazującego na wystąpienie co najmniej jednego rzutu w ciągu roku poprzedzającego włączenie do leczenia, przy rezygnacji z alternatywy tj. wystąpienia wyłącznie 1 nowego ogniska GD+ w ciągu roku poprzedzającego włączenie do leczenia. Jest to motywowane brzmieniem kryteriów włączenia do badań klinicznych będących podstawą ChPL (wyłącznie w analizie post hoc włączano pacjentów, u których wystąpił 1 rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy, a następnie 1 nowe ognisko GD+; kryteria te były spełniane łącznie – brak danych o populacji spełniającej wyłącznie kryterium 1 nowego ogniska GD+) oraz międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej.

Mając na względzie wnioski z dowodów naukowych, w opinii Prezesa Agencji zasadne wydaje się przeprowadzenie weryfikacji praktycznej skuteczności kladrybiny.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki

- Opinia Rady Przejrzystości nr 24/2025 z dnia 10 lutego 2025 roku w sprawie zasadności wprowadzenia zmian dla kladrybiny w ramach programu lekowego B.29. „Leczenie chorych na stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35)”
- Raport nr: OT.422.0.85.2024; Zmiany w opisie programu lekowego B.29; ujednoczenie kryteriów kwalifikacji dla kladrybiny w I linii leczenia rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS); Data ukończenia: 5 lutego 2025 r.

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia