

Rekomendacja nr 87/2018

z dnia 5 października 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada
(alemtuzumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, w ramach programu lekowego:
„Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami
pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Lemtrada (alemtuzumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, EAN 5909991000156, który zgodnie z przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym miał być refundowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”, **pod warunkiem**

- stosowania leku w ramach istniejącego programu lekowego B46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, w populacji chorych po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach istniejącej grupy limitowej „1160.0, Alemtuzumab” i wydawanie go bezpłatnie;
- pogłębienia propozycji instrumentu dzielenia ryzyka i obniżenia ceny leku.

Uzasadnienie rekomendacji

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.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa alemtuzumabu u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, z ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) po niepowodzeniu terapii I linii przeprowadzono w głównej mierze na podstawie porównania pośredniego wykonanego metodą meta-analizy sieciowej MTC (ang. mixed treatment comparison) z obecnie stosowanymi aktywnymi komparatorami – fingolimodem (FNG) i natalizumabem (NAT). Dodatkowo w ocenie profilu bezpieczeństwa przedstawiono wyniki uzyskane w grupie pacjentów leczonych ALEM na podstawie porównania bezpośredniego ALEM z interferonem beta (IFN β 1a sc).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego ALEM vs FNG i ALEM vs NAT wykazano istotne statystycznie różnice dotyczące skuteczności na korzyść ALEM dla porównania ALEM vs FNG – w 4 z 5 analizowanych punktów końcowych (roczny wskaźnik rzutów, odsetek pacjentów wolnych od rzutu MS, utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 i 6 mies.). Natomiast dla porównania ALEM vs NAT w 1 z 5 ocenianych punktów końcowych – odsetek pacjentów wolnych od rzutu MS.

Ocena profilu bezpieczeństwa w zakresie porównania pośredniego ALEM vs FNG i ALEM vs NAT została przeprowadzona dla populacji szerszej niż wnioskowana. W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano istotną statystycznie rzadszą utratę pacjentów ogółem na korzyść ALEM względem obu ww. komparatorów. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lemtrada do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: wysypka, ból głowy, gorączka i zakażenia dróg oddechowych.

Mając na uwadze wykonane porównanie pośrednie i związane z nim ograniczenia, jednoznaczne wnioskowanie o wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem wszystkich komparatorów jest utrudnione. Należy podkreślić, że porównanie pośrednie zostało przeprowadzone na szerszej populacji niż wnioskowana. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści terapeutyczne wśród pacjentów.

Jednakże w związku z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. immunologicznej plamicy małopłytkowej, autoimmunologicznych zapaleń tarczycy, nefropatii), a także poważnych działań niepożądanych związanych z wlewem leku, oceniana technologia wymaga ścisłego monitorowania.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują,

[REDAKTOWANE]

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej,

[REDAKTOWANE]

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 i obniżenie ceny leku.

Ponadto, zgodnie z uwagami Rady Przejrzystości, warto rozważyć podjęcie działań mających na celu scalenie wszystkich aktualnie obowiązujących programów leczenia stwardnienia rozsianego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lemtrada (alemtuzumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, EAN 5909991000156 z ceną zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE] zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.

Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach [redacted]. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM, ICD-10: G35) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii.

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby:

- rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remitting 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.

Największa zachorowalność na SM 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. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów leczonych w II linii w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” w latach 2013-2018 wyniosła łącznie 1 117 osób, w tym odpowiednio: 260 w 2013 r., 208 w 2014 r., 247 w 2015 r., 206 w 2016 r., 142 w 2017 r. oraz 72 w 2018 r. (niepełne dane).

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji terapeutycznych stosowanych w II linii leczenia RRMS wymieniają oprócz ocenianego alemtuzumabu: natalizumab, fingolimod i mitoksantron. Stosowanie fingolimodu i natalizumabu w terapii SM znajduje także potwierdzenie w opiniach ekspertów klinicznych.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2018.67) obecnie w leczeniu SM finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- alemtuzumab, dimethylis fumaras, glatirameri acetat, interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, peginterferonum beta-1a, teriflunomidum – w ramach programu lekowego (PL) B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”;
- fingolimodum oraz natalizumabum – w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) w analizowanym wskazaniu przyjął fingolimod i natalizumab. Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Lemtrada zawiera substancję czynną alemtuzumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane metodą rekombinacji DNA i skierowane przeciw glikoproteinie błony komórkowej CD52.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana (pacjenci z RRMS po niepowodzeniu leczenia I linii) do objęcia refundacją jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego leku (ze względu na zapisy programu lekowego)

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.

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto na 3 badaniach RCT, porównujących bezpośrednio alemtuzumab (ALEM) z interferonem beta (IFN β 1a): CAMMS223 (Coles 2008), CARE-MS-I (Cohen 2012) i CARE-MS-II (Cohen 2012), w których uczestniczyli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

Przy czym w niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki pochodzące z badania CARE-MS-II, dotyczące bezpieczeństwa stosowania alemtuzumabu w grupie pacjentów leczonych alemtuzumabem, w którym brali udział wyłącznie pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT), czyli populacji zbliżonej do wnioskowanej:

- CARE-MS-II (Cohen 2012) – badanie wielośrodkowe, pojedynczo zaślepione (personel oceniający efekty leczenia), III fazy, grupy równoległe. Typ hipotezy: superiority. Okres obserwacji: 2 lata. Liczba pacjentów: w grupie ALEM: 426, w grupie IFN β 1a: 202.

Dodatkowo, w badaniu CARE-MS-II, w ramach analizy post-hoc wydzielono populację „highly active”, która jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej analizowanego wniosku refundacyjnego pod względem ilości i ciężkości rzutów choroby. Liczba pacjentów „highly active” w grupie ALEM wynosiła 101, zaś w grupie IFN β 1a – 42.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu CARE-MS-II według Cochrane zostało ocenione w ww. badaniu jako wysokie w domenach błąd wykonania i błąd utraty, a w przypadku pozostałych domenach jako niskie.

Ponadto celem przeprowadzenia porównania pośredniego alemtuzumabu z fingolimodem (FNG) i natalizumabem (NAT) do przeglądu systematycznego włączono m.in.:

- 5 badań RCT dotyczących FNG (FREEDOMS – okres obserwacji 24 mies., liczba pacjentów FNG – 425, PLC – 418; FREEDOMS II - okres obserwacji 24 mies., liczba pacjentów FNG – 358, PLC – 355; Japanese Phase II Study - okres obserwacji 6 mies., liczba pacjentów FNG – 57, PLC – 57, TRANSFORMS - okres obserwacji 12 mies., liczba pacjentów FNG – 431, INFβ1a – 435, GOLDEN - okres obserwacji 18 mies., liczba pacjentów FNG – 80, INFβ1a – 28);
- 2 badania RCT dotyczące NAT (AFFRIM - okres obserwacji 120 tyg., liczba pacjentów NAT – 627, PLC – 315, Saida 2017 - okres obserwacji 24 tyg., liczba pacjentów NAT – 47, PLC – 47).

Dodatkowo w porównaniu pośrednim wnioskodawcy wykorzystano również 25 badań RCT dotyczących innych interwencji stosowanych u pacjentów z RRMS (teryflunomidu, fumaranu dimetylu, octanu glatirameru, interferonu β).

Analiza skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii względem natalizumabu (NAT), fingolimodu (FNG), interferonu beta-1a (IFN B1a) została przeprowadzona w oparciu o retrospektywne badanie obserwacyjne Kalincik 2017. W badaniu wyodrębniono 6 kohort dla następujących porównań:

- ALEM (138 pacjentów) vs NAT (223 pacjentów);
- ALEM (114 pacjentów) vs FNG (195 pacjentów);
- ALEM (156 pacjentów) vs IFNβ1a sc (282 pacjentów).

Wpływ leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) na aktywność choroby i niepełnosprawność pacjentów z RRMS oceniano w ww. badaniu w ramach dwóch analiz:

- pierwszorzędowej, obejmującej wszystkich pacjentów;
- drugorzędowej, w której uwzględniono wyłącznie pacjentów z wysoką aktywnością choroby przed rozpoczęciem badania (≥ 2 rzuty w poprzedzającym badanie roku lub ≥ 3 w ciągu ostatnich dwóch lat wraz ze wcześniejszymi rzutami choroby w trakcie leczenia).

Jakość badania obserwacyjnego Kalincik 2017 oceniono na 9/9 pkt. w skali NICE.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans;
- RR – ang. relative risk, risk ratio, ryzyko względne;.

W ramach przedstawionych badań stosowano m.in. następujące skale i kwestionariusze:

- Rozszerzona skala stanu niepełnosprawności (ang. Expanded Disability Status Scale EDSS, skala Kurtzkego) – wykorzystywana w czasie badania neurologicznego, służy do oceny stopnia zaawansowania niepełnosprawności pacjenta wynikającej z SM. Ocenie podlega 8 układów czynnościowych (UC) mózgu (ang. Functional Systems): piramidowy, mózdkowy, pień mózgu, czucie, kontrola czynności jelit i pęcherza, wzrokowy, psychiczny (np. zaburzenia nastroju, zmiany osobowości) i dotyczący innych czynności. Skala jest 20-stopniowa (zakres 0-10, krok: 0,5), 0 pkt. oznacza brak niesprawności, a 10 pkt. zgon w wyniku SM. Wraz ze wzrostem liczby punktów wzrasta stopień niesprawności neurologicznej.
- Kwestionariusz EQ-5D – jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena

w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale VAS, ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie

W wyniku porównania pośredniego alemtuzumabu z fingolimodem i natalizumabem w populacji pacjentów z aktywną postacią SM odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ALEM w punktach końcowych:

- roczny wskaźnik rzutów (ARR)
 - ALEM vs FNG: mniejsze o 31% ryzyko rocznego wskaźnika rzutów w grupie leczonej ALEM vs FNG, RR=0,69 (95%CI 0,56; 0,85);
- odsetek pacjentów wolnych od rzutu MS
 - ALEM vs FNG: większa o 83% szansa odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS w grupie leczonej ALEM vs FNG, OR=1,83 (95%CI 1,29; 2,59);
 - ALEM vs NAT: większa o 53% szansa odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS w grupie leczonej ALEM vs NAT, OR=1,53 (95%CI 1,01; 2,30);
- utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 3 mies. (CDP-3)
 - ALEM vs FNG: mniejsze o 50% prawdopodobieństwo względne utrwalonej progresji niepełnosprawności w czasie 3 mies. w grupie leczonej ALEM vs FNG, HR=0,50 (95%CI 0,28; 0,90);
- utrwalona progresja przebiegu MS w czasie 6 mies. (CDP-6)
 - ALEM vs FNG: mniejsze o 77% prawdopodobieństwo względne uzyskania względne utrwalonej progresji niepełnosprawności w czasie 6 mies. w grupie leczonej ALEM vs FNG, HR=0,23 (95%CI 0,02; 3,78);

W wyniku porównania pośredniego ALEM vs FNG oraz ALEM vs NAT nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami w punktach końcowych:

- ARR (ALEM vs NAT),
- odsetek pacjentów z rzutem wymagającym podania sterydów (ALEM vs FNG, ALEM vs NAT);
- CDP-3, CDP-6 (ALEM vs NAT).

Skuteczność praktyczna

Punkty końcowe związane z rzutami chorobami

Wyniki analizy pierwszorzędowej badania Kalincik 2017 wskazują na istotną statystycznie korzyść ze stosowania ALEM w porównaniu z FNG i IFN β 1a sc w odniesieniu do ARR. Natomiast w przypadku porównania ALEM z NAT stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w ARR. Zaobserwowano także istotne statystycznie różnice w rocznej częstości występowania rzutów choroby w okresie 1–5 lat na korzyść ALEM względem FNG we wszystkich okresach obserwacji oraz względem IFN β 1a sc

we wszystkich punktach czasowych, z wyjątkiem 4. roku leczenia. Zależności tej nie zaobserwowano dla porównania ALEM z NAT.

Skumulowane ryzyko wystąpienia kolejnych rzutów w grupie ALEM było istotnie statystycznie niższe niż w grupie IFN β 1a sc oraz porównywalne jak w przypadku FNG i NAT. Prawdopodobieństwo niewystąpienia kolejnego rzutu choroby było istotnie statystycznie wyższe w grupie leczonej ALEM niż w grupach otrzymujących FNG czy IFN β 1a sc we wszystkich okresach obserwacji, podczas gdy w porównaniu z NAT nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic. Raportowana przez autorów badania wartość p dla skumulowanego ryzyka wystąpienia pierwszego rzutu choroby w żadnym z porównań nie była istotna statystycznie.

Wyniki analizy drugorzędowej dla pacjentów z wysoką aktywnością rzutów choroby potwierdziły istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania ALEM nad FNG i IFN β 1a sc oraz brak znamienych statystycznie różnic w stosunku do NAT w zakresie ARR. W analizie drugorzędowej wykazano również istotną statystycznie przewagę ALEM w porównaniu z FNG i IFN β 1a sc dla skumulowanego ryzyka pierwszego rzutu oraz nad IFN β 1a sc dla skumulowanego ryzyka rzutu.

Punkty końcowe związane z niepełnosprawnością

W analizie pierwszorzędowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ALEM i komparatorami w nasileniu niepełnosprawności w skali EDSS. Prawdopodobieństwo pozostania bez progresji niepełnosprawności było istotnie statystycznie niższe dla ALEM niż dla FNG po 3 latach. Nie stwierdzono innych statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w pozostałych porównaniach dla tego punktu końcowego. Ponadto autorzy badania na podstawie wartości p dla skumulowanego ryzyka pierwszej progresji niepełnosprawności raportowali brak istotnych statystycznie różnic dla wszystkich porównań. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie poprawy niepełnosprawności, za wyjątkiem porównania ALEM względem NAT po 4 latach oraz względem FNG po 3 latach, wskazującą na mniejszą korzyść stosowania ALEM względem terapii alternatywnych. Wartość p dla parametru HR dla skumulowanego ryzyka pierwszej poprawy niepełnosprawności wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami we wszystkich porównaniach. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w skumulowanym ryzyku progresji niepełnosprawności pomiędzy ALEM a wszystkimi komparatorami oraz w skumulowanym prawdopodobieństwie poprawy niepełnosprawności, za wyjątkiem porównania mniejszej korzyści stosowania ALEM względem NAT.

W analizie drugorzędowej wykazano przewagę ALEM nad IFN β 1a sc dla skumulowanego ryzyka progresji niepełnosprawności oraz skumulowanego prawdopodobieństwa pierwszej poprawy niepełnosprawności. Ponadto u pacjentów z wysoką aktywnością choroby w grupie ALEM w porównaniu z NAT odnotowano mniejsze ryzyko pierwszej progresji niepełnosprawności potwierdzonej po 12 mies. oraz mniejsze prawdopodobieństwo poprawy niepełnosprawności w grupie potwierdzonej po 6 mies. W pozostałych porównaniach w analizie drugorzędowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie:

Wyniki dla fazy przedłużonej badania CARE-MS II wskazują, że w przypadku populacji pacjentów leczonych alemtuzumabem:

- zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u 83% w 1. roku, a następnie spadały do 62% w 5. roku,
- ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 10% w 1. roku, 15% w 2. roku, 10% w 3. roku, 9% w 4. roku oraz u 10% w 5. roku,

- zgony wystąpiły tylko w 5. roku fazy przedłużonej u <1% pacjentów,
- infekcje ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 50% w 1. roku, 51% w 2. roku, a następnie spadały do 34% w 5. roku,
- ciężkie infekcje ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 1% w 1. roku, 2% w 2.-4. roku oraz u 3% w 5. roku,
- zaburzenia tarczycy ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 17% w 1. roku, 5% w 2. roku, 3% w 3. roku, 4% w 4. roku oraz u 2% w 5. roku.
- ciężkie zaburzenia tarczycy ogółem wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: 3% w 1. roku, 1% w 2. roku oraz u <1% w 4. i 5. roku (nie raportowano zdarzeń w 3. roku),
- immunologiczna płamica małopłytkowa wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u: <1% w 1., 3. i 4. roku oraz u 2% w 2. roku (nie raportowano zdarzeń w 5. roku),
- nefropatie wystąpiły tylko w 5 roku fazy przedłużonej u <1% pacjentów;
- nowotwory złośliwe wystąpiły wśród pacjentów w trakcie fazy przedłużonej badania CARE-MS II u <1% w 1., 4. oraz 5. roku (nie raportowano zdarzeń w 2. i 3. roku).

Wyniki dla subpopulacji „highly active” są zbieżne z wynikami uzyskanymi dla ogólnej populacji badania CARE-MS II stosującej terapię alemtuzumabem.

Porównanie pośrednie

W wyniku porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej alemtuzumabu z fingolimodem i natalizumabem w populacji pacjentów z aktywną postacią SM odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ALEM w punkcie końcowym:

- utrata pacjentów ogółem:
 - ALEM vs FNG: mniejsza o 50% szansa utraty pacjentów ogółem w grupie leczonej ALEM vs FNG, OR=0,50 (95%CI 0,28; 0,90);
 - ALEM vs NAT: mniejsza o 59% szansa odsetka pacjentów wolnych od rzutu MS w grupie leczonej ALEM vs NAT, OR=0,41 (95%CI 0,20; 0,84);

W wyniku porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej ALEM vs FNG oraz ALEM vs NAT nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi technologiami w punkcie końcowym dotyczącym utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE).

Ponadto zestawienie wyników badań dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii i komparatorów wskazuje, że:

- AE ogółem występowały u: 96-100% pacjentów leczonych ALEM, 79-98% pacjentów leczonych FNG oraz u 72-95% pacjentów leczonych NAT;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse event, SAE) ogółem występowały u: 18-22% pacjentów leczonych ALEM, 5-15% pacjentów leczonych FNG oraz u 15-19% pacjentów leczonych NAT;
- utrata pacjentów z badania z powodu AE wynosiła: <1-2% wśród leczonych ALEM, 2-11% wśród leczonych FNG oraz 0-2% wśród leczonych NAT.
- utrata pacjentów z badania ogółem wynosiła: 5-19% wśród leczonych ALEM, 9-24% wśród leczonych FNG oraz 2-8% wśród leczonych NAT;

- AE prowadzące do przerwania leczenia występowały u: 1-3% pacjentów leczonych ALEM, 5-18% pacjentów leczonych FNG oraz u 0-3% pacjentów leczonych NAT;
- zgony wystąpiły u: ok. 1% pacjentów leczonych ALEM, 0% pacjentów leczonych FNG oraz u <1% pacjentów leczonych NAT. Żaden z raportowanych zgonów nie był powiązany ze stosowanym leczeniem.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) odnaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lemtrada:

- FDA (2011) – informacja dotycząca wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej u trzech pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym nad alemtuzumabem w leczeniu MS. Powyższe zagrożenie zostało uwzględnione w aktualnej ChPL dla produktu leczniczego Lemtrada

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Lemtrada działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej (u $\geq 20\%$ pacjentów) były: wysypka, ból głowy, gorączka i zakażenia dróg oddechowych. Natomiast do działań występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zakażenie układu moczowego, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie wirusem półpaśca, limfopenia, leukopenia, choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, tachykardia, zaczerwienienie, nudności, pokrzywka, świąd, uogólniona wysypka, zmęczenie, dreszcze.

Według ChPL Lemtrada specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą występowania m.in.: chorób autoimmunologicznych, reakcji związanych z infuzją, zakażeń i nowotworów złośliwych.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- brak badań bezpośrednio porównujących alemtuzumab z fingolimodem i natalizumabem. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie, przy czym wyniki należy traktować z ostrożnością, ponieważ badania włączone do analizy były niejednorodne. Analiza homogeniczności wskazała różnice w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji oraz różnic w okresach leczenia – największe rozbieżności dotyczyły wcześniejszego leczenia;
- brak wyników dla populacji zgodnej z wnioskowaną. Populacje włączone do badań były szersze i uwzględniały zarówno pacjentów nieleczonych jak i leczonych lekami DMT. Jedynie w ramach analizy post-hoc w badaniu CARE-MS II wydzielono populację „highly active”, która była zbliżona do wnioskowanej. Wyniki dotyczące tej podgrupy są zgodne z wynikami uzyskanymi dla populacji ogólnej badania CARE-MS II. Jednakże należy pamiętać, że w badaniu jako komparator stosowano IFN β 1a, który obecnie jest refundowany jako lek I linii. Zatem nie jest właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii.
- w badaniach włączonych do analizy nie oceniano przeżycia całkowitego, a w przypadku oceny jakości życia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania alemtuzumabu z fingolimodem i natalizumabem.

Niepewność wyników analizy klinicznej wynika z następujących ograniczeń:

- w przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka wnioskodawca zaproponował rozwiązanie:

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 zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Lemtrada (alemtuzumab, ALEM) z fingolimodem (FNG) i natalizumabem (NAT) przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywy: płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) oraz społeczną. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (50 lat).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne obejmujące koszty: leków (DMT), premedykacji (w terapii alemtuzumabem), podania leków, monitorowania terapii oraz diagnostyki, niepełnosprawności, leczenia rzutów choroby, leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie alemtuzumabu w miejsce fingolimodu, a także w miejsce natalizumabu [redacted]. W odniesieniu do obu porównań (ALEM vs FNG oraz ALEM vs NAT) alemtuzumab jest [redacted] we wszystkich rozpatrywanych perspektywach i bez względu na zastosowanie/niezastosowanie RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, przy wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. quality adjusted life years, QALY) jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - ALEM vs FNG [redacted]
 - ALEM vs NAT [redacted]
- z perspektywy wspólnej:

- ALEM vs FNG [REDACTED]
- ALEM vs NAT [REDACTED]
- z perspektywy społecznej:
 - ALEM vs FNG [REDACTED]
 - ALEM vs NAT [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto produktu Lemtrada.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, iż w perspektywie NFZ:

- [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak szczegółowych danych dla wnioskowanej populacji, co powodowało konieczność przyjmowania założeń oraz wykorzystania danych dla szerszych populacji niż wnioskowana.

Ponadto na niepewność oszacowań analizy klinicznej mają wpływ niżej wymienione aspekty:

W analizie wnioskodawcy wnioskodawcy założono, iż odsetek rzutów choroby wymagających hospitalizacji jest na poziomie 58%. Natomiast eksperci kliniczni wskazali wyższe odsetki – od 80 do 90% rzutów może wymagać leczenia w ramach hospitalizacji. W związku z powyższym koszty związane z leczeniem rzutów mogą być niedoszacowane.

Ponadto w modelu wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem ALEM oraz koszty związane z leczeniem PML podczas stosowania NAT, natomiast pominięto pozostałe koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem FNG lub NAT. Zastosowane podejście może wpływać na niedoszacowanie kosztów leczenia komparatorami.

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 2016 r., poz. 1536 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 brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania

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.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

, w których oszczędności miałyby wynikać z wprowadzenia na rynek odpowiedników leków oryginalnych:

, którym wygasają prawa ochrony patentowej.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności wyniosą od do mln PLN w I i II roku przyjętego horyzontu czasowego i są wyższe niż dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Lemtrada (alemtuzumab) w analizowanym okresie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia stwardnienia rozsianego, w tym także rekomendacje polskie:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2016) – Polska;
- American Academy of Neurology (AAN 2018) – USA;
- European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS EAN 2018) – Europa;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2015) – Wielka Brytania;
- Prescrire 2018 – Francja;
- Multiple Sclerosis Coalition (MSC 2017) – USA;
- Association of British Neurologists (ABN 2015) – Wielka Brytania.

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTN 2016 u chorych z RRMS zaleca się leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease Modifying Drugs, DMD). Do leków pierwszego wyboru (I linia) należą: interferon beta, octan glatirameru, fumaran dimetylu i teryflunomid. Leczenie drugiego rzutu (II linia) obejmuje: natalizumab, fingolimod, mitoksantron i alemtuzumab.

DMT dzielone są na dwie grupy biorąc pod uwagę ich skuteczność. Do leków o umiarkowanej skuteczności zaliczają się β -interferony (w tym pegylowany β -interferon), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Natomiast wśród leków o wysokiej skuteczności wytyczne wymieniają alemtuzumab i natalizumab (ABN 2015).

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).

Podsumowując, oceniana technologia jest zalecana jako lek drugiego rzutu/lek o wyższej skuteczności.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji dotyczących stosowania alemtuzumabu w leczeniu pacjentów z RRMS:

- Haute Autorité de Santé (HAS 2016), Francja;

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH 2016), Kanada;
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2014), Irlandia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2014), Szkocja;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014), Wielka Brytania;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2014), Australia.

W rekomendacjach NICE 2014, SMC 2014 i NCPE 2014 zwraca się głównie uwagę na efektywność kosztową ocenianej technologii. W rekomendacjach HAS 2016 i CADATH 2016 zawężono stosowanie ocenianej technologii do II linii leczenia. W rekomendacji PBAC 2014 - Highly Specialised Drugs Program zaleca się refundowanie Lemtrada w ramach odrębnego funduszu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Lemtrada jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi []. W [] finansowanie produktu Lemtrady jest []

[] . Oceniany produkt jest refundowany w [] na 9 krajów o zbliżonym do Polski PKB ([]).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.819.2018.12.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg/1,2 ml, 1 fiol. 1,2 ml, EAN 5909991000156, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (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 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 89/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku Lemtrada (alemtuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 89/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku Lemtrada (alemtuzumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Lemtrada (alemtuzumab) w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10 G35)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.22.2018; data ukończenia: 20.09.2018 r.