

## Sumár hodnotení zahraničných HTA agentúr liečiva alemtuzumab (Lemtrada) pre pacientov s relaps-remitujúcou sklerózou multiplex

### Návrh

Číslo žiadosti: 20561

ATC /SUKL: L04AA34/ 7211A

OPS: N01

### Odporúčania

Dátum poslednej aktualizácie: 14.06.2021

Autor: MUDr. Matej Palenčár

Kontroloval: MA. Michal Staňák, Dr.phil, AKC

Účel dokumentu: podklad pre kategorizačnú komisiu

### Zdravotný problém

Skleróza multiplex (SM) je chronické autoimunitné zápalové ochorenie centrálného nervového systému (CNS), ktoré vedie k demyelinizácii, strate axónov a progresívnej degenerácii neurónov odrážajúce sa v narastaní progresie zneschopenia. Najčastejšou podobou ochorenia SM je jeho relaps-remitujúca (RR) forma. Je charakterizovaná vzplanutiami ochorenia – relapsmi, pri ktorých dôjde k objaveniu sa nového príznaku, alebo k zhoršeniu závažnosti už existujúceho príznaku. Relaps je následok vytvorenia ložiska demyelinizácie – autoimunitného zápalu v CNS. Následne dôjde (po adekvátnej terapii) k zlepšeniu a čiastočnej úprave stavu. Istá miera postihnutia veľmi často zostáva a teda po prekonaní relapsu je celkový stav horší, ako pred ňou. Čím má pacient viac relapsov, tým horší je jeho celkový stav. Spektrum príznakov SM je veľmi široké, v závislosti od miesta vzniku demyelinizačného ložiska a teda oblastí CNS, ktoré toto ložisko poškodí. Príznakmi môže byť najčastejšie ochrnutie, porucha citlivosti kože, brnenia kože, porucha rovnováhy, či koordinácie pohybov.

V súčasnosti neexistuje kuratívna liečba SM. Stratégia liečby je zameraná na limitáciu rozsahu poškodenia pri relapse ochorenia a na zníženie počtu relapsov, ideálne ich úplné zamedzenie. Celkový počet novo diagnostikovaných ochorení v roku 2019 bol 1 821 (1 242 u žien, 579 u mužov) čo znamená incidenciu 33,4/100 000 obyvateľov. Počet pacientov so SM evidovaných v neurologických ambulanciách bol 19 360 (13 158 žien, 6 202 mužov), čo znamená prevalenciu 355/100 000 obyvateľov [1].

Predmetom žiadosti je rozšírenie indikačného obmedzenia. Liečba má byť hrazená ak zlyhajú minimálne dve choroby modifikujúce terapie (DMT) s rozdielnym mechanizmom účinku. V súčasnosti je hrazená, ak zlyhajú tri DMT. Ďalej majú byť hrazené ďalšie dva cykly (tretí a štvrtý) alemtuzumabu u pacientov, ktorým choroba progreduje, teda majú minimálne jeden ďalší relaps, alebo pribúdajú lézie na magnetickej rezonancii (MR) mozgu. V súčasnosti pri progresii (na úrovni pred liečbou, alebo ešte rýchlejšej) prestáva byť liečba hrazenou.

Rozšírenie indikačného obmedzenia na Slovensku je stále užšie oproti populácii v štúdiách. Populácia v podaniach sledovaných zahraničných HTA agentúr sa mierne líši, ale vo všeobecnosti je radená do druhej línie liečby SM.

Na Slovensku sa v terapii SM RR používa 11 DMT:

- 1. línia: interferón  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) – 3 rôzne jeho variácie, glatiramer acetát (obe injekčne podávané), teriflunomid (per orálne) a dimetylfumarát (per orálne, môže byť podaný aj po zlyhaní predchádzajúcich liekov).
- 2. línia: kladribín (per orálne) môže byť nasadený po zlyhaní 1 adekvátnej DMT 1. línie (trvanie obvykle minimálne rok), pri zlyhaní 2 rozdielnych DMT 1. línie môžu byť nasadené fingolimod (per orálne), natalizumab (IV 1x mesiac), ocrelizumab (IV 1x 6 mesiacov).
- ALE je momentálne hrazený po zlyhaní minimálne 3 DMT. Pri rýchlo sa rozvíjajúcej forme SM RR je možné okamžite začať liečbu 2. líniou.

### Opis technológie a komparátorov

#### Predpokladaný mechanizmus účinku

- Alemtuzumab (ALE) je rekombinantná humanizovaná monoklonálna IgG1k protilátka, ktorá sa má viazať na povrchový antigén buniek CD 52. Ten sa nachádza vo veľkom počte na imunitných bunkách, hlavne na T a B lymfocytoch. Po naviazaní ALE na bunku má dôjsť k jej rozloženiu. Tým má dôjsť ku zmenám v počte, podieloch a vlastnostiach niektorých podskupín lymfocytov a po ich následnej repopulácii sa má znížiť potenciál ďalšieho relapsu ochorenia a jeho progresie [2].

#### **EMA/FDA registrácia a indikácia na Slovensku**

- EMA schválila liek Lemtrada 9/2013 v indikácii aktívnej RR SM. V 1/2020 došlo k zúženiu indikácie na: „*Ochorenie vysoko aktívne napriek liečbe DMT, alebo ak dochádza k rýchlemu zhoršovaniu vyjadrenom  $\geq 2$  relapsami za rok a zhoršovaním nálezu na MRI [5].*“
- FDA schválila liek Lemtrada 5/2001. Presné znenie schválenej indikácie z toho obdobia nie je možné dohľadať. V dnešnom znení má schválenie: „*V indikácii RR SM, vzhľadom na bezpečnostný profil, použitie by malo byť vo všeobecnosti vyhradené pre pacientov, ktorí majú neadekvátnu odpoveď na dve, alebo viac DMT [6].*“
- Indikácia v podaní na Slovensku je užšia, ako schválená indikácia v EMA a je v súlade so schválenou indikáciou FDA.

#### **Liečba**

- Liečba ALE prebieha v cykloch. V prvom cykle sa podáva 12 mg vnútro žilne (IV) päť po sebe nasledujúcich dní, teda celková dávka 60 mg. V druhom cykle 12 mesiacov po prvom sa podáva 12 mg IV infúziou tri po sebe nasledujúce dni. Tretí a štvrtý cyklus je možné podať minimálne 12 mesiacov po predchádzajúcom cykle rovnako, ako druhý cyklus [2].
- Líniovosť liečby je v zásade v súlade s medzinárodnými odporúčaniami Americkej neurologickej akadémie a Európskej neurologickej akadémie spolu s Európskou komisiou pre liečbu a výskum SM. V odporúčaníach nie je jednoznačne určené koľko terapií 1. línie musí zlyhať, aby sa pristúpilo k terapii 2. línie [3, 4].

#### **Metóda**

Cieľom tejto analýzy bolo zistiť závery zahraničných HTA agentúr (NICE, CADTH, IQWiG, HAS, SMC) ohľadom úhrady a indikačných obmedzení pri liečbe alemtuzumabom (Lemtrada) v liečbe SM a predložiť ich ako podklad do diskusie pre kategorizačnú komisiu. Výsledky boli dohľadované ručne na stránkach relevantných agentúr a v registroch klinických štúdií.

#### **Výsledky (sumár odporúčaní medzinárodných agentúr)**

##### **Báza primárnych dôkazov použitých v hodnoteniach zahraničných agentúr [7, 8, 9, 10, 11]:**

- Bázu dôkazov predstavuje jedna dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia 2. fázy CAMMS223 (NCT00050778) v trvaní 3 roky a dve štúdie 3. fázy CARE-MS I (NCT00530348) a CARE-MS II (NCT00548405) v trvaní 2 roky. Pacienti v intervenčných ramenách dostali 2 dávky ALE s odstupom 12 mesiacov. Následne väčšina pacientov z týchto štúdií bola sledovaných v jednoramennej štúdii CAMMS03409 (NCT00930553) ďalšie 3-4 roky a v ďalšej pokračujúcej štúdii TOPAZ (NCT02255656) ďalších 5 rokov. Najdlhší follow-up predstavuje 12 rokov. V týchto pokračujúcich štúdiách bolo možné podať ďalšie dávky ALE pri aktivite choroby. ALE dostalo celkovo 1487 pacientov. Štúdie prebiehali vo viac, ako 100 centrách po celom svete, predovšetkým v Spojených štátoch a v Európe.
- Komparátorom v prvých troch štúdiách nebolo placebo, ale IFN  $\beta$  1a (Rebif). V štúdiách CAMMS223 a CARE-MS I boli pacienti liečení ALE v rámci prvej línie. V štúdii CARE-MS II boli zaradení po zlyhaní predchádzajúcej liečby, teda v druhej línii.
- Primárnymi ukazovateľmi bol podiel pacientov s pretrvávajúcim nárastom postihnutia (SAD – sustained accumulation of disability) a ročný výskyt relapsov (ARR anual relaps rate).
  - SAD vyjadruje vzostup v škále EDSS o 1 bod (prípadne 1,5 bodu, ak bolo počiatočné skóre 0) pretrvávajúci aspoň 6 mesiacov.
  - EDSS (Expanded disability status scale, alebo Kurtzkeho škála) – hodnotí závažnosť neurologického postihnutia, kde 0 predstavuje žiadne postihnutie a 10 smrť.
- Vo všetkých primárnych ukazovateľoch vo všetkých zmienených štúdiách preukázal ALE štatisticky významne vyššiu klinickú účinnosť oproti komparátorovi okrem parametru SAD v štúdii CARE-MS I, kde bolo zlepšenie štatisticky nesignifikantné.
- Vo všetkých štúdiách v porovnaní s komparátorom bol vyšší výskyt závažných nežiadúcich účinkov.

### **Zhrnutie odporúčaní:**

Zahraničné HTA agentúry (NICE, HAS, SMC, CADTH, okrem IQWiG, ktorý nemá odporúčanie) odporúčili úhradu pre liek Lemtrada. NICE a SMC odporúčajú ALE pre vysoko aktívnu SM do 2. a vyššej línie liečby a pre rýchlo sa rozvíjajúcu SM do 1. a vyššej línie (teda indikácia rovnaká, ako je schválená EMA). Podobné odporúčanie má CADTH. HAS odporúča hradiť ALE iba pre rýchlo sa rozvíjajúcu SM do 2. a vyššej línie.

### **Odporúčania HTA agentúr**

#### NICE aktualizácia k 3/2020 [12]:

- NICE odporúča hradiť ALE pri vysoko aktívnej SM RR napriek adekvátnej terapii minimálne jedným DMT (teda v 2. línii). Ďalej odporúča hradiť pri rýchlo sa rozvíjajúcej závažnej SM RR, ktorá je definovaná  $\geq 2$  zneschopňujúcimi relapsmi za rok a prítomnosťou  $\geq 1$  gadolínium zvýrazňovanom léziou na MRI mozgu, alebo so značným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s nedávnym MRI mozgu.
- ALE je spojený so významnými benefitmi, ale aj so významnými rizikami, ktoré sú niektorí pacienti s SM RR ochotní zniesť.
- Je nutné dôsledne monitorovať pacientov.

#### HAS aktualizácie k 10/2018 [13]:

- HAS odporúča hradiť u pacientov s rýchlo sa rozvíjajúcou SM RR ( $\geq 2$  zneschopňujúcimi relapsmi za rok a prítomnosťou  $\geq 1$  gadolínium zvýrazňovanou léziou na MRI mozgu) napriek liečbe v 1. a 2. línii. (teda v 2., alebo 3. línii). Liečba má stredne veľký klinický prínos pre pacienta, ale nemá prínos pre klinickú prax<sup>1</sup>.
- Neexistujú priame porovnania s liečbami na rýchlo sa rozvíjajúcu SM RR (natalizumab, fingolimod a mitoxantrón).
- Nepriaznivý bezpečnostný profil vzhľadom na vysoké riziko závažných autoimunitných porúch a ťažkých infekcií, pre ktorých rozvoj nie sú známe rizikové faktory. Porucha štítnej žľazy u viac, ako 1 pacienta z 10.

IQWiG: nemá zatiaľ vyjadrenie, v 2. kvartál 2022 sa očakáva analýza všetkých DMT na vysoko aktívnu SM RR.

#### SMC aktualizácia k 7/2014 [14]:

- Hradená indikácia je pre dospelých pacientov s RR SM s aktívnou chorobou definovanou klinickým nálezom a nálezom na zobrazovacích vyšetreniach.
- V líniivosti hradenia liečby nasledujú odporúčania NICE.

#### CADTH aktualizácia k 6/2015 [15]:

- ALE je indikovaný u pacienta, ktorý mal  $\geq 2$  relapsy za posledné 2 roky s minimálne 1 relapsom za posledný rok a minimálne 1 relaps napriek terapii INF  $\beta$ , alebo glatiramer acetátom, ktorá trvala minimálne 6 mesiacov za posledných 10 rokov. Pacient musí mať skóre EDSS  $\leq 5$ . Podmienkou úhrady je ďalšia (bližšie nešpecifikovaná) zľava a úhrada iba dvoch cyklov terapie.

### **Diskusia**

- ALE ukazuje v rôznych metaanalýzach v porovnaní s ostatnými DMT vysokú účinnosť na redukcii počtu relapsov.
- EMA zaradila ALE do druhej línie (od 1/2020, dovtedy v indikácii líniivosť nebola zmienená) pre jeho nežiadúce účinky (najčastejšie sú poruchy štítnej žľazy, najväznejšie sú autoimunitné poruchy a závažné infekcie), pre ktoré nie sú známke rizikové faktory.
- V Českej republike je ALE hradený, ak pri liečbe najmenej jednou DMT 1. línie dôjde k stredne ťažkému, alebo ťažkému relapsu, alebo pri rýchlo progredujúcej forme RR SM [16].
- Medzinárodné odporúčania a väčšina sledovaných agentúr odporúča nasadiť DMT z 2. línie po zlyhaní plnohodnotnej DMT 1. línie. Na Slovensku je DMT 2. línie hradená po zlyhaní dvoch DMT 1. línie (s výnimkou kladribínu, ktorý je hradený po zlyhaní jednej DMT 1. línie a ALE, ktorý je v súčasnosti hradený po zlyhaní troch DMT 1. línie).
- V dohľadnej dobe sa neočakávajú zásadné nové randomizované kontrolované dáta.

<sup>1</sup> Preklad pojmov využívaných pri HAS hodnoteniach:

Major = veľký klinický prínos; Substantial = významný klinický prínos; Moderate = stredne veľký klinický prínos; Minor = malý klinický prínos; No improvement = bez klinického prínosu

**Zdroje liekových agentúr, štúdií a odporúčaní zahraničných HTA agentúr:**

- [1] NCZI, Tematické štatistické výstup: Neuroológia  
[http://www.nczisk.sk/Statisticke\\_vystupy/Tematicke\\_statisticke\\_vystupy/Neurologia/Pages/default.aspx](http://www.nczisk.sk/Statisticke_vystupy/Tematicke_statisticke_vystupy/Neurologia/Pages/default.aspx)
- [2] SUKL, SPC lieku Lemtrada  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_sk.pdf)
- [3] American academy of neurology (AAN): Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis  
<https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/898>
- [4] European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis of European academy of neurology (ECTRIMS/EAN) Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517751049>
- [5] European medicine agency (EMA): Lemtrada  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lemtrada#authorisation-details-section>
- [6] U.S. Food and drug administration (FDA): Lemtrada  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/103948s5163s5164s1bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103948s5163s5164s1bl.pdf)
- [7] CAMMS223: Coles AJ, Compston DA, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1786-801. doi: 10.1056/NEJMoa0802670.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18946064/>
- [8] CARE-MS I: Cohen JA, Coles AJ, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23122652.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122652/>
- [9] CARE-MS II: Coles AJ, Twyman CL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23122650.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122650/>
- [10] CAMMS03409: Coles AJ, Arnold DL, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab over 6 years: final results of the 4-year CARE-MS extension trial. Ther Adv Neurol Disord. 2021 Apr 23;14:1756286420982134. doi: 10.1177/1756286420982134. PMID: 34035833; PMCID: PMC8072102.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34035833/>
- [11] TOPAZ: Bass AD, Arroyo R, et al. Alemtuzumab outcomes by age: Post hoc analysis from the randomized CARE-MS studies over 8 years. Mult Scler Relat Disord. 2021 Apr;49:102717. doi: 10.1016/j.msard.2020.102717. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33476880.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476880/>
- Steingo B, Al Malik Y, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. J Neurol. 2020 Nov;267(11):3343-3353. doi: 10.1007/s00415-020-09983-1. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32583052; PMCID: PMC7578137.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32583052/>
- [12] National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Alemtuzumab for treating highly active relapsing remitting multiple sclerosis  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/resources/alemtuzumab-for-treating-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf-82602423084229>
- [13] Haute Autorité de santé (HAS) 2018 Lemtrada (alemtuzumab) [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16924\\_LEMTRADA\\_PICr%C3%A9%C3%A9val\\_avis3\\_CT16924%20\(2\).pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16924_LEMTRADA_PICr%C3%A9%C3%A9val_avis3_CT16924%20(2).pdf)
- [14] Scottish Medicines Consortium (SMC): alemtuzumab (Lemtrada)  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1224/alemtuzumab\\_lemtrada\\_final\\_april\\_2014\\_amended\\_240414\\_020714\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1224/alemtuzumab_lemtrada_final_april_2014_amended_240414_020714_for_website.pdf)
- [15] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Alemtuzumab Lemtrada – Genzyme Canada) Recommendation and Reasons  
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr-complete-SR0405-Lemtrada-June-22-2015.pdf>
- [16] SÚKL - Státní ústav pro kontrolu léčiv: Lemtrada  
<https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=316152192>