



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ALEMTUZUMABUM

INDICAȚIE:

**LA PACIENȚI ADULȚI CU SCLEROZĂ MULTIPLĂ RECURENT-REMISIVĂ, CU BOALĂ
ACTIVĂ, DEFINITĂ PRIN CARACTERISTICI CLINICE SAU IMAGISTICE**

Data depunerii dosarului 15.02.2017

Număr dosar 526

PUNCTAJ: 62





1. DATE GENERALE

1.1.DCI: ALEMTUZUMABUM

1.2.DC: LEMTRADA 12 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3.Cod ATC: L04AA34

1.4.Data eliberării APP: 12.09.2013

1.5.Deținătorul de APP: SANOFI SRL, ROMÂNIA

1.6.Tip DCI: nou

1.7.Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) Concentrat limpede, incolor până la galben deschis cu un pH cuprins între 7,0 – 7,4
Concentrația	12 mg
Calea de administrare	perfuzabilă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon x 12 mg/1,2 ml

1.8.Preț (lei) conform CaNaMed publicat în martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	33 713, 55 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	33 713, 55 lei

1.9.Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Lemtrada [1]

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
LEMTRADA este indicat la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.	12 mg/zi, în perfuzie intravenoasă în 2 cicluri de tratament: Ciclul inițial – 12mg/zi în 5 zile consecutive (60 mg) Al doilea ciclu – 12 mg/zi în 3 zile consecutive (36 mg), administrat la 12 luni după ciclul inițial. Urmărirea gradului de siguranță al tratamentului are loc de la inițierea terapiei până la 48 de luni după ultima perfuzie. <u>Tratament prealabil</u> - corticosteroizi, în primele 3 zile ale fiecărui ciclu de tratament, imediat înainte de administrarea Lemtradei; în studiile clinice s-au utilizat 1000 mg metilprednisolon, - antihistaminice și/sau antipiretice înainte de administrarea alemtuzumabului, - tratament profilactic oral pentru infecția herpetică se recomandă pentru toți pacienții, din prima zi a fiecărui ciclu și continuând timp de minimum 1 lună după întreruperea tratamentului cu Lemtrada; în studiile clinice a fost utilizat aciclovir în doză de 200 mg x 2/zi.	Tratament cronic

Vârstnici: - studiile clinice nu au inclus niciun pacient cu vârsta peste 55 de ani; nu s-a stabilit dacă acești pacienți răspund diferit la tratament, comparativ cu pacienții mai tineri.

Insuficiență renală sau insuficiență hepatică: - nu a fost studiată utilizarea medicamentului Lemtrada la aceste categorii de pacienți.



Copii și adolescenți

- siguranța și eficacitatea Lemtrada la copii și adolescenți cu scleroză multiplă, cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani, nu au fost încă stabilite,
- alemtuzumabul nu prezintă utilizare relevantă la copii, începând de la naștere și până în 10 ani, în tratamentul sclerozei multiple din lipsă de informații.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Medicamentul cu DCI Alemtuzumab indicat la pacienți adulți diagnosticați cu scleroză multiplă recurent-remisivă, cu boală activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice, a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța în vederea stabilirii nivelului de rambursare. Raportul de evaluare tehnică a fost publicat în ianuarie 2016 [2].

Alemtuzumabul este un anticorp monoclonal, obținut prin tehnologia ADN-ului recombinant, care acționează asupra glicoproteinei CD52. Alemtuzumabul se leagă de CD52, un antigen de suprafață al celulelor, prezent în număr mare pe limfocitele T (CD3+) și B (CD19+) și în număr mic pe celulele natural killer, monocite și macrofage. CD52 este nedetectabil pe suprafața neutrofilelor, plasmocite sau celulele stem din măduva osoasă. Alemtuzumabul acționează prin citoliză celulară și liză mediată de complement, ca urmare a legării de suprafața celulară a limfocitelor T și B.

Autorizarea de punere pe piață a fost acordată alemtuzumabului ca tratament în leucemia limfatică cronică a celulelor B (LLC B) în luna iulie 2001. La cererea producătorului, Comisia Europeană a retras această autorizație în 8 august 2012. Medicamentul alemtuzumab a primit autorizație nominativă de utilizare temporară eliberată de Agenția Națională Franceză (ANSM).

O primă solicitare de evaluare pentru medicamentul Lemtrada 12 mg soluție perfuzabilă, administrat în scleroza în plăci, a fost depusă și examinată de Comisia de Transparență la 2 aprilie 2014, rezultatul fiind obținerea unui beneficiu terapeutic considerat insuficient, conform raportului publicat în 23 aprilie 2014.

Prezentul raport HAS a fost întocmit după a doua cerere de evaluare pentru includerea alemtuzumabului în listele de rambursare pentru utilizarea intraspitalicească. A fost solicitată înregistrarea ca tratament numai în formele severe de boală.

Necesitatea terapiei

Scleroza în plăci este o afecțiune caracterizată frecvent (85% dintre pacienți) de o fază inflamatorie definită prin apariția puseelor localizate în substanța albă a SNC și o fază secundară progresivă neurodegenerativă cu sau fără persistența unei activități inflamatorii, care survine într-un termen mediu de 15 până la 19 ani după primul eveniment neurologic.

Interferonul beta a reprezentat prima opțiune de tratament în SMRR care a primit autorizație de punere pe piață în noiembrie 1995. Acetatul de glatiramer a fost autorizat în această indicație în ianuarie 2002. Ulterior au mai fost autorizate pentru tratamentul sclerozei multiple în plăci recurent-remisive și medicamente cu administrare orală: teriflunomidum și dimetilfumarat.

Două imunopresoare administrate pe cale parenterală (mitoxantronum și natalizumab) și respectiv orală, fingolimod se utilizează în formele severe de SMRR, foarte active sau cu evoluție rapidă, cu precauție, din cauza frecvenței efecte nedorite produse de acestea.



Medicamentele utilizate în mod curent în SMRR țintesc procesul inflamator al fazei remitente a bolii. Datele nu permit evaluarea efectelor acestor tratamente în cazul unei evoluții progresive și ireversibile care se finalizează cu dizabilități.

Experții au subliniat că raportul beneficiu-risc al acestor tratamente pe termen mediu (2 ani) este incert și nu permite aprecierea rezultatelor optime, pe termen lung, în formele remitente ale afecțiunii.

Schema terapeutică recomandă terapii agresive pentru formele foarte inflamatorii care nu au răspuns la tratamentul de primă intenție. Alegerea opțiunii terapeutice în formele active ale SMRR va fi realizată în funcție de contraindicațiile și toleranța la tratamentele de fond, de linia a doua.

Terapia de inducție cuprinde un tratament agresiv asociat cu unul de întreținere cu toleranță acceptabilă. Nu se cunosc biomarkeri predictivi pentru estimarea evoluției pe termen scurt a bolii, care să permită identificarea pacienților cu leziuni ireversibile, ce ar beneficia de această terapie.

Medicamente comparator pentru alemtuzumab, relevante în practica clinică din Franța

Următoarele medicamente sunt indicate în tratamentul SMRR:

1. interferonul β -1a (Avonex, Biogen Idec) a fost autorizat în martie 1997, pentru tratamentul formelor remitente de scleroză în plăci, definite prin cel puțin două pusee, raportate în decurs de 3 ani, fără o progresie constantă între pusee; prezintă un beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional moderat;
2. interferonul β -1a (Rebif, Merck Serono) a fost autorizat în mai 1998 (și reautorizat în ianuarie 2012) pentru tratamentul formelor recurente de scleroză în plăci, definite prin cel puțin două pusee în decurs de 2 ani; prezintă un beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional insuficient;
3. interferonul β -1b (Betaferon, Bayer; Extavia, Novartis) a fost autorizat în noiembrie 1995 pentru tratamentul formelor recurent remisive de scleroză în plăci, definite prin cel puțin două pusee în decurs de 2 ani; prezintă un beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional insuficient;
4. acetat de glatiramin (Copaxone, Teva Sante) a fost autorizat în ianuarie 2002 (și reautorizat în octombrie 2010) pentru reducerea frecvenței puseelor la pacienții tratați în ambulatoriu, diagnosticați cu scleroză în plăci recurent remisivă, definită prin cel puțin două pusee recurente cu afectare neurologică în ultimii 2 ani; prezintă beneficiu terapeutic important și beneficiu adițional insuficient (conform evaluării din aprilie 2011);
5. teriflunomid (Aubagio, Genzyme) a fost autorizat în august 2013 pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu forme remitente de scleroză în plăci; prezintă un beneficiu terapeutic important și în lipsa datelor comparative concludente, un beneficiu suplimentar insuficient;
6. dimetilfumarat (Tecfidera, Biogen Idec) a fost autorizat în ianuarie 2014 pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu scleroză în plăci, forme remitent-recurente; prezintă un beneficiu terapeutic important și un beneficiu adițional insuficient, în lipsa datelor comparative concludente.

În formele severe, foarte active sau cu evoluție rapidă se recomandă următoarele medicamente:

- 1) natalizumab (Tysabri, Biogen Idec) autorizat în iunie 2006 numai pentru uz intraspitalicesc ca monoterapie în tratamentul de fond al formelor foarte active de scleroză în plăci remitent recurentă la pacienții care prezintă:
 - o formă foarte activă a bolii timp de cel puțin un an, după finalizarea tratamentului cu interferon beta,



- o formă severă cu evoluție rapidă cu cel puțin două pusee invalidante pe an, definite prin una sau mai multe leziuni accentuate prin teste de imagistică cerebrală, după injecția cu Gadolinium, sau dezvoltare lezională semnificativă în T2, comparativ cu rezultatul unui test RMN efectuat anterior; natalizumab prezintă un beneficiu terapeutic important și un beneficiu suplimentar moderat;
- 2) fingolimod (Gilenya, Novartis Pharma) a fost autorizat în martie 2011 ca monoterapie în tratamentul de fond al formelor foarte active de scleroză în plăci remitent recurente la pacienții care prezintă:
- o formă foarte activă a bolii timp de cel puțin un an, după finalizarea unui tratament de fond cu interferon beta,
 - o formă severă cu evoluție rapidă cu cel puțin două pusee invalidante pe an, definite prin una sau mai multe leziuni accentuate prin teste de imagistică cerebrală, după injecția cu Gadolinium, sau dezvoltare lezională semnificativă în T2, comparativ cu rezultatul unui test RMN efectuat anterior; fingolimod prezintă un beneficiu terapeutic important și un beneficiu suplimentar minor;
- 3) mitoxantrona (Elsep 2mg/ml, Meda Pharma) autorizată în octombrie 2003 numai pentru uz intraspitalicesc cu recomandarea utilizării numai după evaluarea raportului beneficiu/risc în special în ceea ce privește riscul hematologic și cardiac; mitoxantrona este indicată în scleroza în plăci, formele agresive recurent remitente sau secundar progresive. Caracterul agresiv este definit prin două pusee, ambele cu sechele în ultimele 12 luni și o nouă leziune, depistată în urma unui test de imagistică cerebrală efectuat în ultimele 3 luni sau prin progresia cu două puncte pe scala extinsă a dizabilității, EDSS, înregistrată în ultimele 12 luni. Mitoxantrona nu reprezintă un tratament de primă intenție. Beneficiul terapeutic a fost considerat important iar beneficiul adițional, moderat.

În situații de contraindicații, intoleranță sau ineficacitatea tratamentelor de fond pentru scleroza multiplă se mai pot utiliza și alte medicamente: metotrexat, ciclofosamidă, azatioprină, micofenolat mofetil, imunoglobuline.

Eficacitatea medicamentului alemtuzumab

Dosarul depus inițial pentru evaluarea alemtuzumabului a cuprins informații obținute dintr-un studiu de fază II și două studii clinice de fază III.

În vederea reevaluării beneficiului terapeutic al alemtuzumabului, compania solicitantă a prezentat analize pentru subgrupuri obținute din două studii clinice de fază III, un studiu observațional în care au fost înrolați pacienți diagnosticați cu scleroză în plăci remitent recurentă și rezultatele unei comparații indirecte a alemtuzumabului cu alte tratamente de fond.

Rezultatele obținute în urma monitorizării pacienților incluși în studiile de fază II și III au fost prezentate la manifestări științifice care nu au fost menționate în dosarul depus pentru reevaluare.

Studiul clinic CAMMS223

În cadrul studiului clinic de fază II, CAMMS223 a fost comparată eficacitatea alemtuzumabului 12 și 24 mg cu a interferonului β 1-a 44 μ g (Rebif) pentru pacienții diagnosticați cu SMRR, naivi la tratament (n=334) [3].

Rezultatele acestui studiu, desfășurat în perioada decembrie 2002- septembrie 2007 nu au fost descrise în raportul HAS, deoarece au fost identificate deficiențe în cadrul protocolului și metodologiei de desfășurare a studiului clinic.

Trialul a avut un design deschis și o durată de 36 de luni, pe parcursul cărora mai mult de 40% dintre pacienții tratați cu interferon au întrerupt tratamentul. După raportarea a 3 cazuri de trombocitopenie



imună și un deces, tratamentul cu alemtuzumab a fost întrerupt în septembrie 2005. Tratamentul a fost reluat în anul 2008, după ce alemtuzumab a fost autorizat pentru punerea pe piață și s-au luat măsuri în vederea minimizării riscurilor, pentru identificarea și gestionarea rapidă a cazurilor noi.

Studiul clinic CAMMS323

Studiul clinic de fază III CAMMS323 a comparat eficacitatea alemtuzumabului cu a interferonului β -1a 44 μ g pe parcursul unei perioade de 2 ani, la pacienții diagnosticați cu SMRR care nu au fost tratați anterior și care au avut cel puțin un puseu în ultimul an sau cel puțin două în cei doi ani anterior includerii [4]. S-au obținut următoarele rezultate:

- rata puseelor la 2 ani a fost 0,18 (95% CI [0,13;0,23]) pentru alemtuzumab 12 mg și 0,39 (95% CI [0,29;0,53]) după interferon β 1-a (RR=0,45; p<0,0001);
- 8% dintre pacienții tratați cu alemtuzumab (95% CI [5,7;11,2]) au înregistrat progresia dizabilităților pe parcursul a 2 ani, comparativ cu 11,1% (95% CI [7,3;16,7]), după tratamentul cu interferon β 1-a (HR=0,70; ns);
- 78% vs. 59% dintre pacienți înrolați în brațele care au primit alemtuzumab și interferon, nu au prezentat pusee ale bolii.

Studiul clinic CAMMS324

În studiul clinic de fază III CAMMS324, eficacitatea alemtuzumabului 12 și 24 mg a fost comparată cu a interferonului β 1-a 44 μ g (Rebif) pentru pacienții diagnosticați cu SMRR, care au prezentat cel puțin un puseu acut în ultimul an sau cel puțin două în ultimii doi ani, anterior înrolării în studiul clinic [5]. Majoritatea pacienților au fost tratați cu interferon β 1-a sau acetat de glatiramer în ultimele 3 luni (anterior includerii în studiul clinic). Pentru a scurta durata studiului, tratamentul cu alemtuzumab 24 mg a fost întrerupt în timpul trialului.

Rezultatele obținute au fost următoarele:

- rata puseelor anuale a fost de 0,26 pe parcursul a 2 ani (95% CI [0,20;0,33]) după alemtuzumab 12 mg și 0,52 (95% CI [0,41;0,66]) după interferon (RR=0,51; p<0,0001);
- la 12,7% (95% CI [9,9;16,3]) dintre pacienți s-a constatat progresia dizabilităților pe parcursul a 2 ani, după tratamentul cu alemtuzumab comparativ cu 21,1% (95% CI [16,0;27,7]), dintre cei care au urmat tratament cu interferon, HR=0,58, p=0,008;
- 65% dintre cei care au primit alemtuzumab versus 47% dintre pacienții tratați cu interferon, nu au prezentat pusee ale bolii;
- în urma testelor de imagistică cerebrală s-a observat că volumul leziunilor în T2 nu a fost diferit în cadrul grupurilor de tratament dar procentul pacienților care au prezentat o nouă leziune sau una mai extinsă și a pacienților cu o nouă leziune Gd+ în T1 după tratamentul cu alemtuzumab 12 mg a fost inferior comparativ cu proporția pacienților tratați cu interferon.

Evaluarea celor două criterii principale în grupul alemtuzumab ar fi putut fi subestimată în special la pacienții tratați anterior cu interferon. Bias-ul de măsurare ar fi putut influența rezultatele analizelor. Valorile scorului EDSS au fost determinate după randomizare fiind influențate de cunoașterea tratamentului de către pacient; s-a constatat un decalaj între aceste măsurători și cele efectuate în timpul selecției pacienților. A fost evaluată și progresia dizabilităților.



Numărul întreruperile premature ale tratamentului au predominat în grupul tratat cu interferon β 1-a comparativ cu alemtuzumab. 4,3% dintre pacienții brațului alemtuzumab au întrerupt prematur tratamentul în studiul clinic CAMMS323, comparativ cu 12,3% din cei cuprinși în brațul cu interferon.

7,1% dintre pacienții tratați cu alemtuzumab, din studiul CAMMS324, au întrerupt prematur tratamentul comparativ cu 21,8% dintre cei tratați cu interferon iar 12,6% dintre pacienții randomizați la interferon nu au urmat acest tratament (în 93% dintre cazuri fiind decizia pacienților). Acest bias de realizare nu a fost considerat în cadrul analizei rezultatelor populației aflate în intenție de tratament, care nu a inclus decât pacienții tratați cu o doză de tratament. O analiză de sensibilitate a demonstrat că întreruperea tratamentului nu a influențat semnificativ rezultatele.

Studiul observațional Tuohy

Studiul prospectiv monocentric de cohortă, Tuohy [6] a monitorizat 87 de pacienți diagnosticați cu SMRR tratați cu alemtuzumab în trialuri non-comparative desfășurate la Cambridge în perioada 1999 și 2008.

61% dintre pacienții naivi la tratament au raportat cel puțin un puseu al bolii în anul precedent, un scor EDSS < 6, afecțiunea fiind diagnosticată în ultimii 10 ani. La înrolare, pacienții au prezentat o rată a puseelor bolii din ultimii 2 ani de 1,78 ($\pm 0,82$). Scorul EDSS inițial a fost 3,5 (0-8).

La 31 mai 2012 durata medie a monitorizării scorurilor EDSS a fost 86 luni ($\pm 23,9$). În total, 52% dintre pacienți au urmat două cicluri de tratament, 6%, 3 cicluri, 8%, 4 cicluri și un pacient, 5 cicluri. 3 pacienți au urmat numai un ciclu de terapie. La 32% dintre pacienți s-a observat progresia bolii.

Comparația indirectă (ianuarie 2014)

A fost realizată o meta-analiză care a avut ca obiectiv compararea eficacității și toleranței alemtuzumabului cu a altor tratamente de fond (interferoni beta, fingolimod, natalizumab, acetat de glatiramer, dimetilfumarat și teriflunomid) recomandate în cadrul studiilor clinice pentru scleroza în plăci.

Cercetarea efectuată în bazele informatizate MEDLINE, Embase și Cochrane Collaboration Central Register of Clinical Trials a avut ca rezultat studii clinice randomizate, simplu- sau dublu-orb, comparative versus placebo sau tratament activ, realizate pentru scleroza în plăci, publicate între ianuarie 1986 și noiembrie 2012. Descrierea strategiilor de cercetare și a listei criteriilor de selecție care permit garantarea caracterului sistematic al cercetării nu a fost disponibilă.

S-au identificat 389 articole dintre care 207 au fost considerate eligibile, fiind selecționate. S-au găsit 52 de studii; 16 dintre acestea au fost excluse din analiză; mai puțin de 80% dintre pacienții diagnosticați cu SMRR au prezentat un criteriu de non-includere în meta-analiză.

O primă analiză (MTC1) a inclus 36 de studii iar o a doua, MTC2, 26. Au fost incluși numai pacienții cu SMRR selecționați după criteriile de diagnostic Mac Donald, adoptate în anul 2000.

Rezultatele obținute au indicat superioritatea alemtuzumabului în ceea ce privește numărul puseelor anuale, comparativ cu tratamentele de fond, cu excepția natalizumabului (nu a putut fi trasă nicio concluzie referitoare la acest produs deoarece nu a existat o semnificație statistică).

În ceea ce privește progresia dizabilităților, confirmată la 3 luni, s-a constatat superioritatea alemtuzumabului față de interferon. Nu s-a putut ajunge la nicio concluzie în ceea ce privește tratamentele de fond.



Tabelul nr. I - Analizele de subgrup, realizate post-hoc, asupra datelor de eficacitate obținute din studiile clinice de fază II și III (CAMMS223, CAMMS323 și CAMMS324)

I. Pacienți naivi la tratamentul de fond administrat în studiile CAMMS223 și CAMMS323 cu cel puțin două pusee în anul anterior includerii, cel puțin o leziune accentuată de Gaudolinium și un scor EDSS ≥ 1,5 la înrolare		
CRITERIU	Alemtuzumab 12 mg n=142/593	INFβ-1a n=102/298
Nr. Pusee anuale	0,19(0,13-0,27)	0,45 (0,34-0,59)
RR (CI 95%)	0,48 (0,30-0,75)	
% Puseelor	77,9%	53,9%
Progresia dizabilităților confirmate la 6 luni (%)	5,57% (2,83-10,83)	14,9% (9,08-23,96)
HR (CI 95%)	0,38 (0,16-0,89)	
II. Pacienți din studiul CAMMS324 cu cel puțin un puseu după terapia cu interferon β administrată cel puțin un an. Pacienții cu mai puțin de 9 leziuni în T2 la includere		
CRITERIU	Alemtuzumab 12 mg n=229/426	INFβ-1a n=118/202
Nr. Pusee anuale	0,20(0,16-0,27)	0,55 (0,39-0,76)
RR (CI 95%)	0,37 (0,26-0,51)	
% Puseelor	69,9%	44,9%
Progresia dizabilităților confirmate la 6 luni (%)	13,18% (9,41-18,31)	20,30% (13,84-29,21)
HR (CI 95%)	0,61 (0,35-1,07)	
III. Pacienți din studiul CAMMS324 cu cel puțin un puseu după terapia cu acetat de glatiramer administrată cel puțin un an. Pacienții cu mai puțin de 9 leziuni în T2 la includere		
CRITERIU	Alemtuzumab 12 mg n=48/426	Acetat de Glatiramer n=26/202
Nr. Pusee anuale	0,29(0,18-0,47)	0,43 (0,24-0,76)
RR (CI 95%)	0,69 (0,35-1,36)	
% Puseelor	76,9%	61,5%
Progresia dizabilităților confirmate la 6 luni (%)	6,25% (2,06-18,14)	23,08% (11,09-44,31)
HR (CI 95%)	0,21 (0,05-0,82)	
IV. Pacienți naivi la tratamentul de fond administrat în studiul CAMMS323 cu cel puțin două pusee în anul anterior includerii, cel puțin o leziune accentuată de Gaudolinium		
CRITERIU	Alemtuzumab 12 mg n=105/376	INFβ-1a n=61/187
Nr. Pusee anuale	0,20 (0,14-0,30)	0,41 (0,30-0,56)
RR (CI 95%)	0,49 (0,29-0,82)	
% Puseelor	76,2%	50,4%
Progresia dizabilităților confirmate la 6 luni (%)	8,6% (4,57-15,88)	9,95% (4,60-20,83)
HR (CI 95%)	0,87 (0,31-2,42)	
Pacienți fără leziuni în T2	35,6%	30,9%
Pacienți fără leziuni Gd+	73,8%	57,1%
V. Pacienți din studiul CAMMS324 cu cel puțin un puseu, după tratamentul cu interferon β sau acetat de glatiramer, în anul anterior includerii, care prezintă cel puțin o leziune accentuată de Gaudolinium		
CRITERIU	Alemtuzumab 12 mg n=131/426	INFβ-1a n=69/202
Nr. Pusee anuale	0,22 (0,17-0,30)	0,68 (0,53-0,86)
RR (CI 95%)	0,32 (0,21-0,47)	
% Puseelor	69,4%	34,6%
Progresia dizabilităților confirmate la 6 luni (%)	10,2% (6,05-16,91)	23,3% (14,71-35,62)
HR (CI 95%)	0,41 (0,19-0,85)	
Pacienți fără leziuni în T2	12,3%	38,2%
Pacienți fără leziuni Gd+	73,6%	55,4%



Profilul de siguranță al medicamentului alemtuzumab

Datele utilizate au fost obținute din 3 rapoarte periodice de evaluare a raportului beneficiu/risc: PBRER1 (12 septembrie 2013-12 martie 2014), PBRER2 (13 martie 2014-12 septembrie 2014), PBRER3 (13 septembrie – 12 martie 2015). Numărul total de pacienți care au fost expuși la alemtuzumab în perioada de punere pe piață post-autorizare (12 septembrie 2013) a fost estimat la 1303 dintre care 1091, europeni.

1485 dintre pacienți au fost expuși la alemtuzumab în cadrul studiilor clinice. 1% au dezvoltat forme grave de trombocitopenie imună, observate și diagnosticate între luna 1 și 39 după ultima expunere.

39% dintre pacienții care au primit alemtuzumab au avut probleme tiroidiene cel puțin 3 ani de la prima administrare. 0,03% dintre pacienți au raportat o afecțiune a anticorpilor antimembranari glomerulari bazali, inclusiv vasculită (sindrom Goodpasture).

Analizele biologice trebuie să fie realizate anterior instituirii tratamentului și apoi în mod regulat, până în luna 48 după ultima perfuzie, pentru a detecta primele semne ale bolii autoimune prin hemoleucogramă, creatinemie, sumar de urină, dozarea TSH.

S-au raportat reacții la locul perfuzării, la 3% dintre pacienți acestea fiind severe. Aceste reacții au necesitat o premedicație sistemică pe bază de corticosteroizi anterior perfuziei și în primele 3 zile după întreruperea terapiei.

71% dintre pacienții tratați cu alemtuzumab versus 53% dintre cei care au primit interferon au dezvoltat infecții; la 2,7% (alemtuzumab) versus 1% (interferon) infecțiile au fost grave.

7 decese au fost raportate pentru cei 1485 pacienți, 3 fiind cauzate de tratament.

Pe parcursul desfășurării studiilor clinice de fază II și III și în perioada de monitorizare au fost raportate 12,5% evenimente adverse cardiace (pentru cei 1485 pacienți) în brațul alemtuzumab sau în următoarele 24 de ore, după cum urmează:

- tahicardie -6,7%;
- bradicardie- 2,8%;
- palpitații-2,6%;
- cauzate de perfuzie – 0,5% (2 cazuri de bradicardie, unul de bradicardie sinusală, 3 de fibrilație atrială, 2 de tahicardie sinusală).

Alte reacții severe identificate au fost: hipotensiune (3 cazuri), hipertensiune (2 cazuri) și anafilaxie, într-un singur caz.

Comisia de Transparență a concluzionat că medicamentul Alemtuzumab prezintă un beneficiu terapeutic **moderat** pentru pacienții adulți diagnosticați cu o formă severă de scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) definită prin apariția a două pusee invalidante pe parcursul unui an, asociate cu o activitate inflamatoare determinată prin teste de imagistică cerebrală (una sau mai multe leziuni accentuate prin administrarea de Gadolinium injectabil), după tratamentul de prima sau a doua linie. Beneficiul terapeutic a fost considerat **insuficient** pentru justificarea rambursării altor forme de SMRR.

În lipsa datelor comparative față de tratamentul activ în formele severe de scleroză multiplă recurent remisivă, Lemtrada nu prezintă un beneficiu terapeutic suplimentar în această patologie. Ținând cont de efectele nedorite, grave, survenite pe parcursul tratamentului cu alemtuzumab care prezintă un efect remanent important și riscurile în administrare pe termen mediu, terapia cu Lemtrada se recomandă numai în formele severe de SMRR. Este necesar un studiu de eficacitate comparativă a alemtuzumabului cu tratamentul activ de linia a doua sau a treia la pacienții având o formă severă de SMRR.



2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Medicamentul Alemtuzumab este **recomandat** ca opțiune terapeutică pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), conform raportului de evaluare publicat în mai 2014 [7].

Scleroza multiplă recurent-remisivă este o afecțiune neurologică cronică, progresivă, care produce dizabilități și afectează grav calitatea vieții. Tratamentele de linia întâi disponibile în mod curent pentru SMRR trebuie să fie administrate injectabil săptămânal sau de câteva ori pe săptămână și cauzează reacții adverse severe. Comitetul experților evaluatori a concluzionat că orice întârzieri ale recidivelor și progresiei dizabilităților sau reducerea frecvenței tratamentului influențează pozitiv calitatea vieții pacienților cu SMRR și a familiilor acestora.

Conform specialiștilor clinicieni, alemtuzumab prezintă avantaje, respectiv este eficace, nu cauzează simptome asemănătoare gripei iar tratamentul nu trebuie întrerupt în perioada sarcinii. Se recomandă utilizarea de măsuri contraceptive suplimentare în timpul administrării alemtuzumabului și timp de 4 luni după oprirea acestuia.

Alemtuzumab reprezintă un medicament revoluționar pentru anumiți pacienți, deoarece ameliorează calitatea vieții acestora. Conform autorizației de punere pe piață, alemtuzumab este o terapie de primă linie recomandată cu predilecție pentru pacienții la care alte tratamente nu au fost eficiente. Experții au concluzionat că alemtuzumab este o opțiune terapeutică pentru pacienții care prezintă diferite tipuri și stadii ale SMRR active.

Principalele dezavantaje ale tratamentului cu alemtuzumab sunt efectele adverse severe cauzate de acest medicament: purpura trombocitopenică idiopatică, afecțiuni tiroidiene și chiar deces. Beneficiile alemtuzumabului sunt semnificative dar medicamentul produce și reacții adverse considerabile, de aceea monitorizarea aderenței pacientului la tratament este importantă.

În 3 studii clinice a fost analizată eficacitatea alemtuzumabului în SMRR comparativ cu interferon beta (Rebif). Nu există trialuri clinice în care alemtuzumabul să fie comparat direct cu natalizumab sau fingolimod. Eficacitatea alemtuzumabului pe termen lung este incertă, mai ales în cazul administrării după finalizarea perioadei de supraveghere. Se recomandă ca tratamentul comparativ să includă toate dovezile disponibile și ajustarea pentru perioadele de recidivă este influențată de diferențele între studiile clinice.

Experții au menționat că în studiile clinice CAMMS223 și CARE-MS II, investigatorii au utilizat metodologia aprobată prin protocol pentru desfășurarea analizei statistice întrucât în studiul CARE-MS I, a fost analizat întreg set de date, care a inclus și pacienți ce nu au întrunit criteriile specifice pentru includere sau care nu au urmat tratamentul specificat în protocol. Comitetul a concluzionat că este mai adecvat să se includă analize per-protocol pentru toate 3 studiile clinice, ajustate numai pentru stadiul EDSS de bază.

S-a considerat că eficacitatea clinică a alemtuzumabului în analizele de subgrup nu a fost robustă. Diferite studii clinice definesc subgrupurile în mod deosebit. Ținând cont de gradul de incertitudine, Comitetul a considerat că alemtuzumab a fost cel puțin la fel de eficace ca fingolimod și natalizumab pentru pacienții diagnosticați cu SMRR forma activă, chiar după terapia cu interferon beta, iar scleroza multiplă severă a prezentat o evoluție rapidă.

Alemtuzumab este un tratament clinic eficient care reduce ratele de recidivă și are un impact benefic asupra împiedicării producerii dizabilităților la 6 luni comparativ cu Rebif, pentru pacienții cu SMRR.



Rezultatele studiilor clinice cu alemtuzumab sugerează că stadiul EDSS ar putea fi îmbunătățit, în modelarea economică fiind permis ca pacienții să treacă în stadii EDSS inferioare și superioare. S-a considerat că din studiile clinice au rezultat informații relevante privind calitatea vieții deoarece populația din trialuri reflectă cel mai bine pacienții care urmează să fie tratați în practica clinică. În trialuri a fost observat un număr de decese care trebuie să se reflecte în modelul economic.

Specialiștii clinicieni au precizat că beneficiul pe termen lung al alemtuzumabului este necunoscut, având în vedere absența datelor privind eficacitatea tratamentului pe termen lung, dar că ar fi rezonabil să se presupună că efectul tratamentului cu alemtuzumab se poate reduce în 3 până la 5 ani.

În cadrul studiilor clinice pacienții au primit un ciclu suplimentar de tratament cu alemtuzumab dacă s-a observat recidiva bolii în mai puțin de 24 de ore și a apărut după a doua serie anuală de perfuzii. Continuarea tratamentului reprezintă o opțiune în practica clinică. S-a considerat că este recomandat să se încorporeze rate de reluare a tratamentului, dependentă de timp, în model.

Au fost eliminate corecțiile din ciclul mijlociu, pentru costul tratamentului cu alemtuzumab, creșterea numărului de monitorizări și a vizitelor la specialiști neurologi pentru a reflecta orice monitorizări suplimentare care ar fi necesare, cu includerea exclusivă a costurilor stadiilor de sănătate susceptibile de a satisface cazul de referință NICE și de a include costurile asociate gestionării efectelor adverse în modelul economic.

S-a considerat mai potrivită utilizarea rezultatelor obținute din studiile clinice pentru a se determina distribuția EDSS reprezentativă pentru pacienții care pot fi tratați cu alemtuzumab în Marea Britanie. Producătorul a colectat date pentru pacienții randomizați la placebo și a concluzionat că această bază de date reflectă mai precis istoricul bolii la pacienții eligibili pentru tratamentul cu alemtuzumab.

Au fost colectate scorurile de utilitate obținute din chestionarul EQ-5D-5L în funcție de stadiul EDSS din studiile clinice CARE-MS I și CARE-MS II. Alemtuzumab s-a dovedit a fi o medicație superioară în tratamentul SMRR active. Beneficiul terapiei cu alemtuzumab este reprezentat de creșterea supraviețuirii și a calității vieții. Modelul economic a explorat sensibilitatea scorului ICER pentru diferite scenarii, presupunând că eficacitatea alemtuzumabului și a altor comparatori ar scădea în timp.

Comitetul experților evaluatori a concluzionat că valoarea plauzibilă a scorului ICER pentru alemtuzumab comparativ cu acetat de glatiramer pentru pacienții diagnosticați cu SMRR forma recurent-remisivă se află în intervalul £ 13 600 și £ 24 500 per QALY câștigat, ceea ce califică medicamentul alemtuzumab ca fiind cost-eficient pentru sistemul de sănătate britanic în SMRR.

Cea mai mare valoare a scorului ICER pentru pacienții cu SMRR, boală activă, după tratamentul cu interferon beta a fost £ 8 900 per QALY câștigat pentru alemtuzumab comparativ cu fingolimod. Alemtuzumab a fost superior comparativ cu natalizumab (mai puțin costisitor și mai eficace).

2.2.2. SMC

Medicamentul Alemtuzumab **este acceptat pentru rambursare în Scoția** în indicația: „pacienți adulți diagnosticați cu SMRR cu boală activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice”[8].

Două studii de fază III au comparat eficacitatea alemtuzumabului cu a interferonului β -1a la pacienții naivi la tratament înrolați în studiul clinic CARE-MS I și la cei care au urmat tratament anterior (incluși în studiul CARE-MS II) diagnosticați cu SMRR. În ambele studii clinice s-a observat o scădere a ratei de recădere statistic semnificativă, de la 55% la 49% în favoarea alemtuzumabului. Riscul de accentuare a



dizabilităților s-a redus semnificativă în decursul a 6 luni, fiind 42% în studiul clinic CARE-MS II în timp ce pentru CARE-MS I, valorile nu au fost semnificative statistic.

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului alemtuzumab

Scleroza multiplă este o boală a sistemului nervos central caracterizată prin inflamarea substanței albe din creier sau măduva spinării care ulterior este distrusă de sistemul imunitar. Scleroza multiplă recurent-remisivă diagnosticată de la primul control la 80% dintre pacienți este caracterizată de perioade asimptomatice și remisiuni alternând cu recăderi. Scopul tratamentului este de a reduce frecvența și severitatea recăderilor, diminuarea leziunilor, temporizarea dizabilităților fizice, menținerea și ameliorarea calității vieții.

Alemtuzumab este un anticorp monoclonal uman cu acțiune asupra antigenului de suprafață CD52, prezent în concentrație mare în limfocitele T și B. Mecanismul de acțiune al alemtuzumabului în scleroza multiplă nu este pe deplin cunoscut dar tratamentul determină scăderea rapidă și de lungă-durată a limfocitelor circulante T și B, care în timp se refac. Limfocitele B se refac complet în 6 luni în timp ce regenerarea limfocitelor T se face pe o perioadă mai lungă de timp și la majoritatea pacienților rămâne sub nivelurile inițiale, un an după fiecare cură de tratament.

Dovezile clinice pentru pacienții naivi la tratament, diagnosticați cu SMRR au provenit dintr-un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, CARE-MS I și un studiu clinic de fază II, randomizat, dublu-orb, CAMMS223. Ambele trialuri au înrolat pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani care au fost diagnosticați cu SMRR definită conform criteriilor McDonald cu scor EDSS ≤ 3 .

Pacienții din CARE-MS I au prezentat un tablou simptomatic complet după 5 ani și au avut cel puțin două recăderi în ultimii doi ani, una fiind diagnosticată în anul precedent înrolării (în studiul clinic) cu anomalii craniene identificate imagistic prin rezonanță magnetică; pacienții incluși în studiul clinic CAMMS223, au prezentat o simptomatologie competă după 3 ani și au raportat două episoade clinice în primii doi ani și cel puțin o extindere a leziunii, confirmată imagistic. În ambele studii clinice pacienții nu au fost tratați anterior decât cu corticosteroizi.

Studiul clinic CARE-MS I

Pacienții înrolați au fost randomizați în proporție de 2:1, stratificați în funcție de localizarea bolii pentru a primi alemtuzumab 12 mg, perfuzie intravenoasă o dată pe zi timp de 5 zile, inițial și ulterior 3 zile timp de un an sau interferon β -1a 44 μ g subcutanat, de 3 ori pe săptămână. Pacienții și medicii au cunoscut modalitatea de alocare a tratamentului dar evaluatorii nu știut cum a fost repartizat tratamentul și au evaluat scorul EDSS la fiecare 3 luni sau ori de câte ori a fost suspectată o recidivă.

Obiectivele principale urmărite au fost rata de recidivă (definită ca simptome neurologice noi sau care s-au agravat din cauza sclerozei multiple, au persistat 48 de ore în lipsa pirexie și au reapărut după 30 de zile de stabilitate clinică producând o modificare obiectivă evaluată de un specialist care nu a cunoscut tratamentul administrat) și perioada până la accentuarea dizabilităților care s-au menținut 6 luni (s-a înregistrat o creștere cu cel puțin o unitate a valorii de bază a scorului EDSS sau cu 1,5 puncte dacă inițial acesta a fost 0 care s-a menținut timp de 6 luni).

22% dintre pacienții tratați cu alemtuzumab au înregistrat recăderi după 24 de luni, comparativ cu 40% dintre cei aflați în grupul interferonului beta: rata raportului a fost 0,45 (95CI [0,32-0,63], $p < 0,0001$). Nu s-a constatat o diferență semnificativă în perioada de supraveghere cu privire la accentuarea



dizabilităților între cele două grupuri: 8% dintre pacienții înrolați în grupul alemtuzumab comparativ cu 11%, din grupul interferonului beta-1a, HR=0,7 95%CI [0,40-1,23], p=0,22.

Studiul clinic CAMMS223

Pacienții au fost randomizați în mod egal la alemtuzumab 12 mg/zi/ciclu, alemtuzumab 24mg/zi/ciclu sau interferon beta-1a 44μg subcutanat x 3/săptămână după creșterea dozei. Alemtuzumab a fost administrat 5 zile consecutiv în prima lună și 3 zile consecutiv în lunile 12 până la 24 (dacă numărul celulelor T CD4+ a fost $\geq 100 \times 10^6$ celule/litru).

Obiectivele principale urmărite au fost rata de recidivă și perioada până la accentuarea dizabilităților care s-au menținut 6 luni.

21% dintre pacienții tratați cu alemtuzumab 12 mg au raportat 34 de recăderi pe parcursul a 36 de luni, comparativ cu 41% dintre cei tratați cu interferon, la care s-au înregistrat 89 de recăderi, HR=0,31, 95%CI [0,18;0,52], p<0,001. 8,5% dintre pacienții tratați cu alemtuzumab 12 mg au prezentat accentuarea recăderilor după 6 luni, comparativ cu 26% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a, HR=0,25 95%CI [0,11-0,57].

Studiul clinic CARE-MS II

În acest studiu clinic de fază III, randomizat, în care evaluatorii nu au cunoscut tratamentul administrat, au fost înrolați pacienți adulți diagnosticați cu SMRR la care boala a recidivat după tratamentul de primă linie cu interferon beta sau glatiramer acetat.

Pacienții eligibili aveau vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani și prezentau un scor EDSS ≤ 5 , boala fiind diagnosticată de mai puțin de 10 ani și cel puțin două recidive în ultimii doi ani, una fiind în anul precedent includerii; cel puțin o recidivă s-a înregistrat după 6 luni de tratament cu interferon beta sau acetat de glatiramer. Randomizarea s-a făcut în raport de 2:2:1 în funcție de localizare, pentru alemtuzumab 12 mg/zi/ciclu, alemtuzumab 24 mg/zi/ciclu și interferon beta-1a 44μg x3/săptămână.

Obiectivele principale urmărite au fost rata de recidivă și perioada până la accentuarea dizabilităților, care s-au menținut 6 luni.

35% dintre pacienții tratați cu alemtuzumab 12 mg au raportat recăderi pe parcursul a 24 de luni, comparativ cu 51% dintre cei tratați cu interferon; s-a constatat o reducere a riscului cu 49% (HR=0,51; 95%CI [0,39-0,65]). 13% dintre pacienții tratați cu alemtuzumab 12 mg au prezentat accentuarea recăderilor după 6 luni, comparativ cu 20% dintre pacienții tratați cu interferon beta-1a, respectiv o reducere a riscului cu 42%, HR=0,58, 95%CI [0,38-0,87].

Studiul clinic CAMMS03409

Studiul CAMMS03409 are un design deschis fiind un studiu de extensie, care s-a desfășurat în perioada august 2009-februarie 2016, în care a fost analizată siguranța și eficacitatea pe termen lung a alemtuzumabului la pacienții care au participat într-unul dintre studiile descrise anterior.

Rata anuală de recidivă, ARR, a fost 0,24 după 3 ani, pentru pacienții tratați anterior cu alemtuzumab 12 mg în studiul clinic CARE-MS I, respectiv 0,25 pentru pacienții din studiul CARE-MS II. Rezultatele obținute sunt în corordanță cu ARR care a fost raportat pentru alemtuzumab 12 mg în studiul clinic CARE-MS II, după 2 ani (0,26) și puțin mai mari decât pentru alemtuzumab 12 mg la 2 ani în CARE-MS I (0,18).



Informații privind siguranța comparativă

Datele de siguranță au fost obținute din următoarele studii clinice: CAMMS223, CARE-MS I, CARE-MS II și CAMMS03409.

919 pacienți au fost tratați cu alemtuzumab 12 mg și 496 cu interferon beta-1a. 98% dintre pacienții înrolați în brațul alemtuzumab 12 mg și 95% dintre cei incluși în grupul tratat cu interferon beta au raportat reacții adverse.

Principalele reacții adverse pentru alemtuzumab au fost disfuncții tiroidiene (17% alemtuzumab vs. 5,2% interferon; după 48 de luni de monitorizare de la expunerea inițială, incidența estimată a fost 36%), purpură trombocitopenică imună (raportată mai frecvent la pacienții tratați cu alemtuzumab), nefropatii, citopenii, reacții la locul injectării (definite ca orice eveniment advers care se înregistrează în 24 de ore de la injectare; sunt cauzate în principal de eliberarea de citokine la locul injectării) și infecții.

Din cauza reacțiilor adverse autoimune, Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru alemtuzumab recomandă testarea funcției tiroidiene înainte de începerea tratamentului și monitorizarea ulterioară la fiecare 3 luni până la 48 de luni de la ultima administrare. Sunt indicate investigații hematologice complete, testarea valorilor creatininei serice și analiza microscopică a urinei anterior începerii tratamentului cu monitorizare până în luna 48.

98% dintre pacienții înrolați în studiul CAMMS223 și 90% dintre cei incluși în CARE-MS I și II, care au fost tratați cu alemtuzumab 12 mg au raportat reacții adverse la locul injectării. Dintre acestea 1,9% respectiv 3% au fost severe. Cele mai frecvente reacții adverse au fost: cefalee, erupție, pirexie și greață.

Conform RCP-ului pentru alemtuzumab, pacienții trebuie să primească corticosteroizi anterior administrării de alemtuzumab în primele 3 zile din cadrul fiecărei cure de tratament. Sunt recomandate și antihistamine și/sau antipiretice.

Infecțiile au predominat la pacienții tratați cu alemtuzumab 12 mg comparativ cu cei care au primit interferon beta-1a: 71% versus 53%. Cele mai frecvente infecții identificate în studiile CARE-MS I și II au fost nazofaringita, infecții ale tractului urinar, ale căilor respiratorii superioare și infecția virală herpetică. Se recomandă ca profilaxia orală împotriva infecției cu virus herpetic să fie administrată din prima zi de tratament și continuată cel puțin o lună.

Administrarea alemtuzumabului trebuie făcută cu prudență în caz de malignitate pre-existentă sau în curs de desfășurare. 2 pacienți din brațul alemtuzumab (CARE-MS I) au dezvoltat cancer tiroidian, la 2 pacienți înrolați în CARE-MS II a fost identificat cancer al celulelor bazale iar un pacient din grupul interferon beta 1a, a fost diagnosticat cu leucemie acută mieloidă.

Informații comparative de economie sanitară

Compania solicitantă a depus o analiză a cost-utilității pentru un orizont de timp de 50 de ani în care se compară alemtuzumabul cu interferonul beta în tratamentul SMRR forma activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice. Au fost evaluate și analizele de subgrup în care alemtuzumabul a fost comparat cu fingolimod sau natalizumab.

Producătorul a propus un model Markov alcătuit din 20 de stări de sănătate. În fiecare ciclu anual, progresia făcându-se de la un stadiu EDSS superior la unul inferior sau către scleroza multiplă secundară progresivă. În ceea ce privește recidiva, pacienții pot recădea de la scor EDSS 0 la 10; astfel, fiecare stadiu EDSS a fost asociat cu o rată diferită de recidivă. În model recidivele pot cauza spitalizarea sau nu influențează diferențele în ceea ce privește costurile și calitatea vieții.



Probabilitățile de tranziție au fost calculate în baza rezultatelor obținute și apoi extrapolate în model în timp ce pacienții au urmat un tratament activ de modificare a bolii (până când scorul EDSS al stării de sănătate a fost 7).

Au fost considerate costurile de achiziție, monitorizare (teste biochimice, hematologice, vizite la neurolog), administrare, pentru tratamentul efectelor adverse și managementul bolii, în baza estimărilor dintr-un studiu publicat. A fost inclus și costul retratamentului cu alemtuzumab. Rata retratamentului a fost 19,2%, aplicată în anul 3 iar rate mai mici au fost utilizate în anii ulterioari.

Valorile de utilitate au provenit din două surse:

- un studiu clinic randomizat, controlat în care teriflunomid a fost comparat cu interferon, administrat până la un scor EDSS=6,
- valori pentru scoruri EDSS mai mari au fost suplimentate folosind valori de utilitate dintr-un studiu încrucișat în care au fost înrolați pacienți diagnosticați cu scleroză multiplă în vederea estimării utilității asociate cu boala, statusul funcțional și recidiva,
- au fost considerate și utilitățile negative (non-utilitățile).

Costul tratamentului per QALY a fost estimat la £209 în baza unui cost incremental de £320 și un câștig incremental per QALY de 0,922.

Alemtuzumab a fost asociat cu un câștig în ani de viață sănătoasă comparativ cu fingolimod și natalizumab pentru ambele obiective: întârzierea accentuării dizabilităților și rata anuală a recidivelor.

Producătorul apreciază că în ceea ce privește QALY câștigat, acesta se datorează continuării tratamentului cu alemtuzumab chiar dacă a fost întrerupt pentru o perioadă și modului de administrare al alemtuzumabului care este diferit față de fingolimod și natalizumab (terapii care nu trebuie întrerupte). Există o oarecare incertitudine în ceea ce privește ipoteza beneficiului continuu. În concluzia raportului se precizează că modelul (cazul) economic a a fost demonstrat.

2.2.3. IQWiG/G-BA

Medicamentul alemtuzumab a fost evaluat tehnic de autoritățile germane ca tratament în scleroza multiplă recurent-remisivă [9].

În 12 septembrie 2013 Agenția Europeană a Medicamentelor a autorizat alemtuzumabul ca tratament pentru pacienții diagnosticați cu SMRR.

Prezentul raport permite medicilor să utilizeze alemtuzumabul în scleroza multiplă recurent-remisivă atât în schema terapeutică potrivită dar și la un preț accesibil. Alemtuzumabul este recomandat pentru pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă recurent-remisivă care prezintă progresia severă a bolii dacă îndeplinesc următoarele două condiții:

- au raportat cel puțin două recidive în ultimii doi ani după tratamentul standard recomandat cu: azatioprină, dimetil fumarat, glatiramer acetat sau teriflunomid și care prezintă accentuarea dizabilităților (definită prin creșterea cu cel puțin un punct EDSS de la o valoare inițială ≤ 5.5 și cu cel puțin 0.5 puncte, pentru o valoare inițială > 5.5 ,
- progresia bolii este rapidă.

Utilizarea alemtuzumabului este posibilă și în cazuri mai puțin severe de SMRR cu justificare.

Mitoxantrona este indicată în tratamentul pacienților cu SMRR și dizabilități care îi imobilizează în scaunul cu roțile dacă prezintă un scor EDSS de 3 până la 6 cu sau fără recidive în situația înregistrării unui eșec sau a intoleranței la terapiile anterioare imunomodulante, care apare în stadiul activ al bolii, definit



prin două sau mai multe recidive ori creșterea scorului EDSS cu cel puțin un punct în 18 luni. Din cauza utilizării limitate a mitoxantronei, aceasta este recomandată numai pentru o subpopulație de pacienți diagnosticați cu SMRR.

Studii directe, controlate activ cu medicament comparator au analizat eficacitatea alemtuzumabului comparativ cu a interferonului beta-1a. Protocoalele complete ale acestor studii clinice nu sunt disponibile pentru public.

Rezultatele trialurilor Cohen și Coles, desfășurate în anul 2012 și Raportul European Public de Evaluare emis de EMA sunt informațiile utilizate în evaluarea substanței active. În primele două studii clinice, de fază III, s-a observat o reducere semnificativă a recidivelor la pacienții tratați cu alemtuzumab, comparativ cu cei care au utilizat interferon beta-1a. Alemtuzumabul a determinat încetinirea progresiei dizabilităților la pacienții care au primit tratament anterior, dar nu și la cei naivi la terapia anterioară. În urma desfășurării studiilor clinice, nu s-a ajuns la nicio concluzie în privința diferențelor cantitative referitoare la efectele secundare. Reacțiile adverse raportate pe parcursul studiilor clinice au fost prezentate în publicații. Randomizarea în raport 2:1 a determinat că aproximativ de două ori mai mulți pacienți să fie tratați cu alemtuzumab comparativ cu interferon.

Datele prezentate în tabelul nr II au fost utilizate în analiza calitativă în care alemtuzumabul a fost comparat cu interferonul.

Tabelul nr. II – *Analiza calitativă a alemtuzumabului comparativ cu interferonul*

Parametru	Cohen, 2012		Coles, 2012	
	Interferon N=187	Alemtuzumab N=376	Interferon N=202	Alemtuzumab N=426
Reacții adverse	92%	96%	95%	98% ¹
Reacții adverse severe	14%	18%	22%	20%
Infecții	45%	67%	66%	77%
Greață	8%	18%	5%	11%
Cefalee	19%	23%	18%	53%
Iritație	4%	12%	4%	44%
Urticarie	3%	14%	1%	17%
Febră	10%	37%	9%	22%
Simptome similare gripei	23%	3%	23%	7%
Reacții la locul injectării	47%	5%	28%	9%
Astenie	9%	13%	13%	19%
Afectări ale tiroidei	6%	18%	5%	16%
Afectări ale sistemului vascular și limfatic	19%	18%	14%	14%
Toxicitate hepatică	17%	4%	6%	4%
Insomnie	17%	15%	5%	11%
Afecțiuni oculare	11%	13%	-	-
Durere de spate	7%	13%	-	-
Artralgie	5%	11%	-	-
Bufeuri	5%	12%	-	-
Durere orofaringiană	6%	11%	-	-



Studii comparative cu medicamente ca: azatioprină, dimetil fumarat, glatiramer acetat, teriflunomid sau fingolimod nu sunt disponibile. O analiză comparativă a diferitelor studii nu a fost posibilă deoarece lipsesc trialurile care să înroleze populații omogene de pacienți. Profilul reacțiilor adverse ale alemtuzumabului poate fi evaluat calitativ pe baza informațiilor cuprinse în specificațiile tehnice. Alemtuzumab cauzează reacții adverse mai severe, care uneori pun în pericol viața comparativ cu celelalte alternative terapeutice.

Reacțiile nedorite de tip autoimun ale alemtuzumabului necesită o monitorizare regulată (din cauza frecvenței acestora a pacienților), au rezultat fatal și sunt necesare măsuri profilactice (medicamente, vaccinuri). Aceste reacții adverse constituie motivul pentru care alemtuzumabul se recomandă a fi administrat numai la pacienții diagnosticați cu forme severe de SMRR.

În 8 decembrie 2015 subcomitetul responsabil cu medicamentele a inițiat procesul de completare a recomandărilor privind administrarea alemtuzumabului la următoarele secțiuni:

- recomandări privind procesul economic de prescriere a fost amendat astfel încât să fie utilizat alemtuzumabul în cazuri severe de scleroză multiplă, similar cu fingolimod și natalizumab și astfel nu necesită tratament anterior cu aceste produse;
- costuri – nu au fost clar definite costurile tratamentul SMRR după terapia de doi ani cu alemtuzumab; este necesară modificarea costului tratamentului conform stadiului curent al taxei Lauer;
- eficacitatea – în vederea determinării mai exacte a numărului de pacienți eligibili;
- riscuri și măsuri de siguranță – se precizează că alemtuzumab cauzează mai multe reacții adverse severe decât azatioprinum, dimetil fumarat, glatiramer acetat și teriflunomid.

În 15 septembrie 2016 Comitetul Federal a emis o Decizie de amendare a Directivei pentru Prescrierea Medicamentelor contractate, pentru rambursarea alemtuzumabului.

Tabelul nr. III - *Rezultatele studiilor clinice*

	Pacienți care nu au primit tratament pentru SMRR – CAMMS 323		Pacienți care au primit tratament anterior – CAMMS 324	
Obiective clinice	Alemtuzumab 12 mg N=376	Interferon beta-1a N=187	Alemtuzumab 12 mg N=426	Interferon beta-1a N=202
Rata anuală a recidivelor (ARR)	0,18 (0,13;0,23)	0,39 (0,29;0,53)	0,26 (2,21;0,33)	0,52 (0,41;0,66)
Rata incidenței; reducerea riscului	0,45 (0,32;0,63) 54,9, p<0,0001		0,51 (0,39;0,65) 49,4 p<0,0001	
Accentuarea dizabilităților (confirmată în 6 luni)	8% (5,7;11,2)	11,1% (7,3;16,7)	12,7% (9,9;16,3)	21,1% (15,9;27,7)
Comportamentul de risc (HR)	0,70 (0,40;1,23), p=0,22		0,58 (0,38;0,87), p=0,0084	
Pacienții care nu au raportat recidive după 2 ani	77,6% (72,9;81,6) p<0,0001	58,7% (51,1;65,5)	65,4% (60,6;69,7) p<0,0001	46,7% (39,5;53,5)
Modificarea scorului EDSS pentru o perioadă de 2 ani	-0,14 (-0,25;-0,02), p=0,42	-0,14 (-0,29;-0,01)	-0,17 (-0,29;-0,05), p<0,0001	0,24 (0,07;0,41)

Eficacitatea alemtuzumabului a fost evaluată în baza rezultatelor obținute din două studii clinice: 323-Cohen și 324-Coles. Valoarea EDSS pentru pacienții care nu au primit tratament anterior a fost cuprinsă



între 0,0 și 0,3 respectiv între 0,0 și 5,0 pentru cei pretratați. În ambele studii s-a realizat o comparație a alemtuzumabului administrat în doze de 12 mg și 24 mg cu interferon beta-1a (Rebif) 44 µg de 3x/săptămână. Randomizarea s-a realizat în raport 2:1.

Obiectivele principale au fost, în ambele studii: rata recidivelor și accentuarea dizabilităților (definită ca o creștere de un punct EDSS care persistă cel puțin 6 luni sau creșterea cu 1,5 puncte dacă valoarea EDSS inițială a fost 0 puncte). Studiile au atins obiectivul primar după o perioadă de 2 ani. Pacienții și medicii curanți nu au fost orbiți. Evaluarea experților s-a realizat în regim orb.

Rata recidivelor a fost semnificativ mai mică pentru alemtuzumab comparativ cu interferon beta-1a, în ambele studii. Accentuarea dizabilităților nu a fost semnificativ diferită pentru pacienții tratați cu alemtuzumab care nu au urmat tratament anterior dar mai mică semnificativ pentru pacienții care au primit tratament anterior. Modificarea valorilor EDSS a prezentat o variație semnificativă a obiectivului secundar la pacienții pretratați, după 2 ani.

Tabelul nr. IV – Întreruperea tratamentului pentru pacienții randomizați

	Pacienți care nu au primit tratament anterior (CAMMS 323)		Pacienți care au primit tratament anterior (CAMMS 324)	
Pacienți randomizați	IFN beta-1a N=195	Alemtuzumab 12 mg/zi N=386	IFN beta-1a N=231	Alemtuzumab 12 mg/zi N=436
Întreruperea tratamentului, n (%)	8 (4,1)	10 (2,6)	29 (12,6)	10 (2,3)
- decizia investigatorului	0	0	0	2 (0,5)
- decizia pacientului	7 (3,6)	8 (2,1)	27 (11,7)	7 (1,6)
- alte motive	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,8)	1 (0,2)
Pacienți tratați n (%)	187 (95,9)	376 (97,4)	202 (87,4)	435
Tratament complet n (%)	164 (87,7)	360 (95,7)	158 (78,2)	404 (92,9)
Întreruperea tratamentului n (%)	23 (12,3)	16 (4,3)	44 (21,8)	31 (7,1)
Studii finalizate n (%)	176 (88,7)	367 (95,1)	175 (75,8)	416 (95,4)
Întreruperea tratamentului, n (%)	22 (11,3)	19 (4,9)	56 (24,2)	20 (4,6)
- reacții adverse	5 (2,6)	1(0,3)	6 (2,6)	2 (0,5)
- lipsa eficacității	2 (1,0)	0	6 (2,6)	0
- decizia investigatorului	1 (0,5)	2 (0,5)	3 (1,3)	4 (0,9)
- decizia pacientului (refuzul de a continua tratamentul)	12 (6,2)	12 (3,1)	36 (15,6)	11 (2,5)
- deces	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
- nerespectarea protocolului	0	0	1 (0,4)	0
- pierduți în timpul monitorizării	0	1(0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
- graviditate	1 (0,5)	0	1 (0,4)	0
- altele	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)



Deficiența studiului a fost aceea că, deși rezultatele studiilor s-au obținut în regim orb, pacienții și medicii curanți au cunoscut tratamentul administrat. Protocoalele terapeutice ale studiilor clinice nu au fost publicate. Perioada cuprinsă între randomizare și începutul terapiei a fost de maximum 14 zile, dacă nu apare o recidivă în această fază. Există două variante de începere a tratamentului:

1. 30 de zile după recidivă sau
2. dacă investigatorul clinic consideră că starea este stabilă.

În situația unei infecții, tratamentul și testarea de bază au fost întârziate până la remisia infecției (FDA Clinical Review, 2013). În afara evaluării obiectivelor propuse în studiile clinice, au fost utilizate valorile obținute în cadrul screening-ului. Aceasta a determinat reducerea numărului dizabilităților severe în grupul interferon, în cadrul studiul 323 (pacienți netratați anterior) 15% și 12,5% în studiul 324.

Dizabilitățile severe în grupul pacienților tratați cu alemtuzumab 12 mg a crescut cu 13,3% la pacienții naivi la tratament și cu 11,1% la cei care au urmat tratament anterior. Pentru pacienții netratați (324), rezultatul evaluării modificate nu este semnificativ (FDA statistical Review, 2013).

Rezultatele progresiei dizabilităților la pacienții pretratați rămân incerte din cauza modalității de colectare a valorilor după randomizare și a design-ului deschis al studiului care a permis cunoașterea grupului tratat cu medicamentul analizat și determinarea evenimentelor severe care produc dizabilități în funcție de perioada de colectare a valorilor inițiale.

Tabelul nr. V- *Evenimentele care accentuează dizabilitățile și criteriile modificate de implementare ale valorilor EDSS la screening*

Variația nr. dizabilităților severe	Interferon beta-1a	Alemtuzumab 12 mg
<i>N (studiul 323 – pacienți care nu au urmat tratament anterior)</i>	187	376
<i>N (%) dizabilități accentuate - modificat</i>	17 (9,09%)	34 (9,04%)
<i>N (%) dizabilități accentuate - original</i>	20 (10,7%)	30 (7,98%)
<i>Diferență</i>		
<i>N (studiul 324 – pacienți care au fost tratați anterior)</i>	202	426
<i>N (%) dizabilități accentuate - modificat</i>	35 (17,33%)	60 (14,09%)
<i>p comparativ cu interferon beta-1a</i>	-	0,201
<i>N (%) dizabilități accentuate - original</i>	40 (19,8%)	54 (12,68%)
<i>p comparativ cu interferon beta-1a</i>	-	0,0084
<i>Diferență</i>	- 5 (12,5%)	6 (11,11%)

Alemtuzumab a fost evaluat numai în cadrul studiilor comparative directe cu interferon beta-1a.

Nu au fost realizate studii comparative cu alte medicamente: azatioprină, dimetil fumarat, glatiramer acetat sau teriflunomid ca și fingolimod sau natalizumab.

Eficacitatea alemtuzumabului comparativ cu terapiile alternative nu a fost demonstrată.



3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Alemtuzumab este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Asociația Neurologilor Britanici a publicat în anul 2015 un ghid clinic [10] care cuprinde opțiunile terapeutice recomandate în scleroza multiplă. S-a observat că tratamentele modificatoare ale bolii au un impact semnificativ în scleroza multiplă de aceea se recomandă începerea tratamentului cât mai devreme, la pacienții eligibili. În scleroza multiplă recurent-remisivă schemele terapeutice sunt complexe și necesită o bună înțelegere a activității, riscurilor și beneficiilor tratamentului.

Următoarele medicamente sunt indicate în tratamentul sclerozel multiple:

- interferonii – β , acetatul de glatiramer, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat, natalizumab și **alemtuzumab** – pentru reducerea ratei recidivelor și acumulării leziunilor cerebrale în SMRR; studiile clinice sunt limitate, grupurile de control au prezentat diferențe remarcabile între trialuri; experții propun clasificarea acestor 7 medicamente în două clase în funcție de eficacitate:
 - 1) agenți cu eficacitate moderată, care produc reducerea recăderilor în medie cu 30-50% - interferonii – β , acetatul de glatiramer, fingolimod, teriflunomid, dimetil fumarat; fiind agenți de uz oral, dimetil fumarat și fingolimod sunt considerate cele mai eficiente terapii din această grupă; interferonii – β și acetatul de glatiramer prezintă o bogată experiență clinică care confirmă profilul lor de siguranță pe termen lung, ele fiind alese de persoanele cu boală instabilă care nu doresc să își asume alte riscuri;
 - 2) agenți cu eficacitate crescută, de peste 50% - **alemtuzumab** și natalizumab se administrează în forme active ale bolii, când s-au înregistrat recăderi în ultimul an sau după interferon- β , cu cel puțin o leziune RMN accentuată de gadolinu sau cel puțin 9 leziuni T2-hiperintensive pe RMN-ul cranian; profilul de siguranță variază considerabil pentru aceste medicamente; comparațiile indirecte efectuate sugerează că alemtuzumab și natalizumab au o eficacitate similară, mai mare decât primii agenți;
- mitoxantrona prezintă efecte adverse semnificative și nu s-a dovedit superioară, ca eficacitate, comparativ cu noile medicamente mai eficiente.

Jurnalul Mondial al Cazurilor Clinice a publicat în anul 2015 un ghid de tratament pentru pacienții diagnosticați cu scleroza multiplă [11]. În articol se precizează că scleroza multiplă este o boală neurologică cronică cu etiologie necunoscută care prezintă un proces inflamator extins la nivelul sistemului nervos central ce conduce la o demielinizare multifocală și axonală cu pierdere de materie albă, dar și cenușie din creier și măduva spinării. Manifestările clinice sunt heterogene și depind de localizarea anatomică a leziunilor inflamatorii ca rezultat al demielinizării acute, cronice și afectării neuroaxonale, care este în majoritatea cazurilor, ireversibilă. Interferonii-beta, acetatul de glatiramer și dimetil fumaratul sunt tratamente de primă linie în scleroza multiplă recurent-remisivă. Natalizumab și **alemtuzumab** sunt opțiuni de linia a doua, iar mitoxantrona este administrată ca a treia linie de tratament.



Fingolimod este aprobat ca tratament de linia a doua în Uniunea Europeană și de primă linie în SUA, Canada și alte state. Azatioprina și ciclofosfamida nu sunt autorizate pentru tratamentul sclerozei multiple dar se cunosc cazuri de utilizare *off-label* ca terapie de prima sau a doua linie.

CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Compania solicitantă a propus DCI Natalizumabum ca medicament comparator pentru Lemtrada.

Medicamentul respectă definiția comparatorului conform Ord. MS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare și a fost inclus pe Lista medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate precum și a medicamentelor care se acordă în cadrul programelor de sănătate, aprobată prin Hotărâre de Guvern.

Alemtuzumabum

Lemtrada 12 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (Sanofi SRL, România) este condiționat în cutii care conțin un flacon cu 12 mg/1,2 ml și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 33 713, 55 lei.

Conform RCP-ului, Lemtrada se administrează în doze de 12 mg/zi, perfuzie intravenoasă în 2 cicluri de tratament:

- ciclul inițial – 12mg/zi în 5 zile consecutive (60 mg în total),
- al doilea ciclu – 12 mg/zi în 3 zile consecutive (36 mg în total), administrat la 12 luni după ciclul inițial.

Costul tratamentului cu Alemtuzumab (2 cicluri administrate în doi ani) este: 269 708.4 lei (33 713,55 lei x 5 + 33 713,55 x 3).

Natalizumabum

Tysabri 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (Biogen Idec Limited, Marea Britanie) este condiționat în cutii care conțin un flacon cu 15 ml și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 5 775,82 lei.

Conform RCP-ului, tratamentul cu Tysabri trebuie inițiat și administrarea va continua sub supraveghere, prin perfuzie intravenoasă la intervale de 4 săptămâni. Costul anual al terapiei cu Tysabri este: 75085.66 lei (5775,82 lei x 52 săptămâni/4 săptămâni). Pentru comparare, am considerat costul terapiei cu Tysabri administrat timp de 2 ani: 150 171.32 lei (75085,66 x 2).

Din compararea costurilor pe doi ani, pentru cele două terapii, se observă că prețul terapiei cu alemtuzumab este cu 79,60% mai mare comparativ cu terapia cu natalizumab. Alemtuzumab produce un impact bugetar pozitiv.

5. Punctajul obținut

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT moderat ca tratament al recurențelor în scleroză multiplă recurent-remisivă	7	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC –recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul a fost evaluat în anul 2016 și este rambursat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	25	25
4. Calculul costurilor terapiei		
Alemtuzumab produce un impact bugetar pozitiv la bugetul anului în curs	0	0
TOTAL PUNCTAJ	62 puncte	



6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Alemtuzumabum întrunește punctajul de **admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Alemtuzumabum indicat „la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice”.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului LEMTRADA 12 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, versiunea aprobată în 12 septembrie 2013;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Lemtrada 12 mg, solution à diluer pour perfusion, Avis du 6 janvier 2016;
3. Coles A., Compston A. et al, Alemtuzumab versus interferon beta 1a in early multiple sclerosis, NEJM, 2008;359:1786-1801;
4. Coles A., Compston A. et al, Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial, The Lancet, 2012;380:1819-26;
5. Coles A., Compston A. et al, Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial, The Lancet, 2012;380:1819-26;
6. Tuohy O. Et al., Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2015; 86:208-215;
7. National Institute for Health and Care Excellence, Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis, Technology appraisal guidance TA 312 published on 28 May 2014;
8. Scottish Medicines Consortium, Alemtuzumab 12 mg, concentrate for solution for infusion (Lemtrada), SMC no. 959/07.07.2014;
9. GBA, Resolution of the Bundesausschuss on the amendment to the Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL [Drug Guideline] Appendix IV: Therapy advice for alemtuzumab, September 15, 2016;
10. Scolding N., et al., Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatment in multiple sclerosis, BMJ, October 23, 2017;
11. Gajofatto A., Benedetti M.D., Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop, World J. Clin. Cases, 2015, July 16; 3(7):545-555;

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu