



**Rekomendacja nr 76/2012
z dnia 8 października 2012 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we
wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu
terapii lekami pierwszego rzutu**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego. W przedstawionej analizie klinicznej wykazano jego przewagę nad interferonem beta-1a względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów choroby. Wykazano również przewagę fingolimodu nad placebo względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów, ryzykiem utrwalonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbą nowych ognisk uszkodzenia w obrazie rezonansu magnetycznego. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest ścisłe monitorowanie chorego po podaniu pierwszej dawki leku.

Fingolimod jest rekomendowany przez wytyczne międzynarodowych organizacji oraz posiada pozytywne opinie ekspertów klinicznych.

Jednocześnie należy nadmienić, iż terapia fingolimodem jest nieefektywna kosztowo zarówno w porównaniu do interferonu beta-1a jak również w porównaniu do braku leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMT).

Mając na uwadze powyższe, warunkiem wprowadzenia fingolimodu na listę leków refundowanych

lub obniżenie kosztu terapii umożliwiające jej zbliżenie do progu efektywności kosztowej. Lek powinien być umieszczony w oddzielnej grupie limitowej.



Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., EAN: 5909990856480.

Zgodnie z wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej, lek ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu” z poziomem odpłatności- bezpłatny. Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w kwocie [REDACTED] PLN.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane - SM (ICD-10 G.35) to najczęściej występująca przewlekła choroba demielinizacyjna, o nie w pełni znanej etiologii, z występującymi w jej przebiegu nowymi objawami neurologicznymi lub zaostrzeniem objawów już istniejących. Szacunkowa liczba chorych na świecie sięga obecnie 2,5 miliona. W Europie liczbę chorych na stwardnienie rozsiane określa się na 500 tys. (na podstawie szacunków Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego), w Polsce liczba chorych wynosi ok. 60 tys. (zgodnie z szacunkami Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego).

Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia z 2011 r. populacja pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym G35 (stwardnienie rozsiane) w Polsce wynosi 44 856 pacjentów.

Wśród prawdopodobnych przyczyn choroby wymienia się przetrwałe infekcje wirusowe, które przy obecności względnej niewydolności immunologicznej mogą prowadzić do wyzwolenia autoantygenów mających wpływ na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego. O genetycznym podłożu SM świadczyć może zwiększona częstość jej występowania rodzinnie oraz współwystępowanie choroby u bliźniąt jedno (25%) i dwujajowych (3-5%).

Najczęściej występujący obraz SM obejmuje rzutowo-remisyjną postać choroby, rozpoczynająca się od nawracających rzutów choroby (RRMS – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*). Wśród postaci SM wyodrębnia się również: postać pierwotnie postępującą (PPMS – ang. *primary progressive multiple sclerosis*, z narastającymi w sposób ciągły objawami neurologicznymi); postać wtórnie postępującą (SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, ze stopniowym i stałym pogarszaniem stanu neurologicznego) oraz postać postępująco-nawracającą (PRMS – ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*), z obserwowanym od początku stopniowym pogarszaniem się sprawności chorego z nakładającymi się zaostrzeniami.

Kliniczna postać objawów choroby zależy od lokalizacji zmian patologicznych. Wśród najczęściej identyfikowanych objawów SM wymienia się: wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego), męczliwość, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Dodatkowo wystąpić mogą niedowłady piramidowe, zaburzenia: czucia, widzenia, koordynacji kontroli mięśni zwieraczy. Podstawą rozpoznania choroby jest stwierdzenie uszkodzeń układu nerwowego rozsianych w czasie oraz przestrzeni.

Przebieg choroby może bardzo zróżnicowany, uwzględniając częstość rzutów i szybkość narastania niewydolności neurologicznej, z indywidualnym tempem rozwoju deficytu neurologicznego (od przypadków o bardzo powolnym postępie do przypadków o bardzo gwałtownym postępie choroby).

Jeśli chodzi o czynniki determinujące rokowanie, uważa się, że najlepszego można się spodziewać u osób z początkowymi objawami przemijającymi i mało nasilonymi. Trudniejszego przebiegu choroby oczekiwać należy w przypadku chorych, u których wskaźnik rzutów w pierwszych 2-5 latach choroby jest wysoki; biorąc pod uwagę rodzaj pierwszych objawów, objawy czuciowe korelowane są z reguły z łagodniejszym przebiegiem choroby. Do niepomysłnie rokujących zalicza się postępujące postaci SM. Wśród czynników pogarszających rokowanie wymienia się także płeć męską oraz zachorowanie po 40 roku życia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lek Gilenya wskazany jest do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu RRMS (rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego, ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów: pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia INFbeta lub pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią RRMS.

Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu, który wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego. Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją. W wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia *in vitro* wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

Celem programu „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu” jest zmniejszenie odsetka osób niepełnosprawnych z SM, umożliwiające powrót do czynnego życia i pracy zawodowej chorych, poprawa sprawności ruchowej, powstrzymanie postępu choroby oraz zapobieganie inwalidztwu i jego pogłębianiu się.

Kryteria kwalifikacji do programu obejmują: ukończenie 18 roku życia, rozpoznanie postaci rzutowej SM oraz stwierdzenie braku odpowiedzi na leczenie interferonem przez minimum rok, zgodnie ze szczegółowym opisem zawartym w programie.

Kryteria wyłączenia obejmują: ciężę; spełnienie opisanych w programie kryteriów nieskuteczności leczenia; utrzymujący się, stabilny spadek limfocytów (poniżej 0.2×10^9 /l.; utrzymujące się i niebędące wynikiem innego chorobowego procesu zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych $> 5x$ górnej granicy normy i /lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy w surowicy; wystąpienie innych niepożądanych zdarzeń, związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu; rezygnację pacjenta.

Program przewiduje przeprowadzanie oceny skuteczności leczenia po każdym pełnych 12 miesiącach terapii i możliwość- u chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności- przedłużenia terapii o kolejne 12 miesięcy (łącznie czas leczenia z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby, w tym fingolimodem, nie może być dłuższy niż 60 miesięcy).

W ramach monitorowania programu przewidziano monitoring leczenia oraz przekazywanie do NFZ informacji o charakterze sprawozdawczo-rozliczeniowym.

Alternatywna technologia medyczna

Do interwencji refundowanych w Polsce w omawianym wskazaniu (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r.) należą produkty zawierające: interferonum beta- 1a i 1b oraz *glatirameri acetat*.

W ocenie części ekspertów brakuje skutecznego leczenia w przedmiotowym wskazaniu. Wśród technologii zalecanych eksperci wskazują na fingolimod i natalizumab.

Dokonując wyboru komparatorów Wnioskodawca wskazał na interferon beta- 1a i 1b oraz natalizumab. Dla octanu i natalizumabu nie odnaleziono badań.

Skuteczność kliniczna

Celem raportu wnioskodawcy była porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu z natalizumabem, octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b, stosowanych w leczeniu II linii dorosłych chorych na RRMS.

Odnaleziono tylko 1 badanie porównujące fingolimod z interferonem beta-1a podawanym domięśniowo (i.m.) – badanie TRANSFORMS 2010 (N=1292). Nie odnaleziono badań porównujących fingolimod z pozostałymi aktywnymi komparatorami. Przeprowadzenie porównań pośrednich między technologiami było niemożliwe z powodu znacznej heterogeniczności badań.

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono ponadto 2 badania randomizowane: fingolimod vs placebo: badanie FREEDOMS 2010 (N=1272), badanie Saida 2012 (N=171, populacja azjatycka).

W badaniu FREEDOMS 2010 u chorych z RSM leczenie fingolimodem zmniejszyło w porównaniu z placebo częstość rzutów choroby, ryzyko utrwalonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbę nowych ognisk uszkodzenia na obrazie RM.

W odniesieniu do badania Saida 2012, wnioskodawca wykorzystał dane przedstawione w postaci doniesienia konferencyjnego, wskazując to jako ograniczenie analizy.

W badaniu TRANSFORMS w rocznym okresie obserwacji w populacji ogólnej, obejmującej zarówno chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych, w grupie przyjmującej fingolimod w porównaniu do grupy przyjmującej IFN β -1a i.m. wykazano statystycznie istotną niższą średnią roczną częstość rzutów choroby (0,16 vs 0,33, iloraz średnich: 0,48, $p < 0,001$) oraz niższą liczbę nowych ognisk uszkodzenia na obrazach rezonansu magnetycznego, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów bez postępu niepełnosprawności (94,1% vs 92,1%, $p=0,25$) i średniej zmianie wyniku w skali EDSS względem wartości wyjściowej (-0,08 vs 0,01, MD: -0,09 [95% CI: -0,19; 0,01], $p=0,09$).

Niższa średnia roczna częstość rzutów choroby w grupie przyjmującej fingolimod występowała zarówno w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych jak również pacjentów wcześniej leczonych, a także we wszystkich subpopulacjach chorych wcześniej leczonych wyróżnionych ze względu na wcześniejszy przebieg choroby. W żadnej z subpopulacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów bez postępu niepełnosprawności. W badaniu nie zaobserwowano zgonów.

Skuteczność praktyczna

Brak długookresowych badań obserwacyjnych oraz danych rejestrowych dotyczących omawianej interwencji.

Bezpieczeństwo stosowania

W przywołanym badaniu FREEDOMS (dwuletni okres obserwacji) w populacji ogólnej w grupie przyjmującej fingolimod w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów z: zapaleniem oskrzeli, biegunką, bólem pleców, leukopenią, limfopenią, podwyższonym ALT $> 3x$ górna granica normy, podwyższonym GGT $> 3x$ górna granica normy, zaburzeniami funkcji wątroby, podwyższonymi enzymami wątrobowymi (wyniki statystycznie istotne).

Badanie TRANSFORMS (roczna obserwacja) w populacji ogólnej w grupie przyjmującej fingolimod w porównaniu z grupą otrzymującą domięśniowo interferon beta 1a wykazało statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi: podwyższone ALT, podwyższone ALT $> 3x$ górna granica normy, obniżony poziom całkowity limfocytów; natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: działania niepożądane ogółem, gorączka, objawy grypopodobne, ból stawów (różnica na granicy istotności statystycznej) oraz ból mięśni.

W przeprowadzonej przez Wnioskodawcę uzupełniającej ocenie profilu bezpieczeństwa (z wynikami dla dłuższego okresu obserwacji), wykazano, że niezależnie od czasu leczenia i dawki leku, leczenie fingolimodem związane jest z podwyższoną częstością występowania działań niepożądanych, do których należą: bradykardia, ciężka bradykardia, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższony poziom enzymów wątrobowych i biegunka.

W 2012 r. EMA (*The European Medicines Agency*) przeprowadziła procedurę dodatkowej oceny bezpieczeństwa fingolimodu z powodu zwiększonego ryzyka zgonów i problemów sercowo-

naczyniowych. Wśród zaleceń wskazano na zmiany dotyczące wzmocnienia ostrzeżeń i zapewnienia ścisłego monitoringu chorego po podaniu pierwszej dawki leku .

Zgodnie z tabelaryczną listą działań niepożądanych charakterystyki produktu leczniczego (CHPL), do działań niepożądanych występujących bardzo często zaliczono: zakażenia wirusem grypy, ból głowy, kaszel, biegunkę, ból pleców, zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (ALT); często- zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie żołądka i jelit, grzybicze zakażenia skóry, limfopenię leukopenię, depresję, zawroty głowy, parestezje, migrenę, nieostre widzenie, ból oka, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zwiększenie aktywności transferazy gamma-glutamylowej (GGT), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zmniejszenie masy ciała.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania fingolimodu podawanego doustnie w II linii leczenia RRMS u dorosłych, finansowanego w ramach Programu Lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności oraz zestawienie kosztów-konsekwencji zdrowotnych.

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym (średnia długość przeżycia chorych na SM od momentu rozpoczęcia terapii II linii oszacowano na ok. 25 lat) z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy poszerzonej płatnika (NFZ i pacjent) i perspektywy społecznej dla porównania terapii fingolimod vs brak DMT oraz fingolimod vs interferon beta-1a w populacji pacjentów z nawracająco-zwalniającą postacią SM.

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono wyniki z badań FREEDOMS 2010 oraz TRANSFORMS 2010 dla następujących punktów końcowych: roczna częstość rzutów i średnia zmiana wyniku w skali EDSS. Uwzględniono koszty: leków modyfikujących przebieg choroby, monitorowania chorych, leczenia rzutu choroby, leczenia objawowego oraz koszty pośrednie (utrata produktywności i opieka nieformalna).

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że w dożywotnim horyzoncie czasowym zastosowania fingolimodu w porównaniu z brakiem DMT pozwala uzyskać [REDAKTOWANE] QALY (z perspektywy płatnika oraz poszerzonej perspektywy płatnika) oraz [REDAKTOWANE] QALY (z perspektywy społecznej).

Natomiast zastosowanie fingolimodu w porównaniu z interferonem beta-1a pozwala uzyskać [REDAKTOWANE] QALY (z perspektywy płatnika oraz poszerzonej perspektywy płatnika) oraz [REDAKTOWANE] QALY (z perspektywy społecznej).

[REDAKTOWANE]

Mając na uwadze powyższe dane, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania fingolimodu w porównaniu z brakiem terapii DMT wynosi :

- z perspektywy płatnika : [REDAKTOWANE]
- z perspektywy poszerzonej płatnika [REDAKTOWANE]
- z perspektywy społecznej : [REDAKTOWANE]

Natomiast uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania fingolimodu w porównaniu z interferonem beta-1a wynosi:

- z perspektywy płatnika: [REDAKTOWANE]
- z perspektywy poszerzonej płatnika: [REDAKTOWANE]
- z perspektywy społecznej: [REDAKTOWANE]

Przedstawione dane wskazują, że przy podanej we wniosku refundacyjnym cenie zbytu netto [REDAKTOWANE] PLN za opakowanie (28 kapsułki twarde x 0,5 mg), terapia fingolimodem w porównaniu do interferonu beta-1a oraz z brakiem DMT, nie jest terapią kosztowo efektywną (ICUR >3xPKB *per capita*).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 99 543 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Gilenya wynosi [REDACTED] PLN w przypadku porównania z brakiem DMT oraz [REDACTED] PLN w przypadku porównania z interferonem beta-1a.

Podkreślić należy również fakt, że w analizie ekonomicznej wykorzystano nieistotny statystycznie wynik (średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości początkowych dla porównania terapii fingolimodem z interferonem beta-1a; MD=-0,09 (95%CI: -0,19; 0,01)) z badania TRANSFORMS 2010.

W obliczeniach własnych Agencja przyjęła brak różnic w średniej zmianie wyniku w skali EDSS między fingolimodem a interferonem beta-1a, co powoduje to wzrost wartości ICUR [REDACTED] PLN/QALY z perspektywy poszerzonej płatnika i [REDACTED] PLN/QALY z perspektywy płatnika i perspektywy społecznej.

Wynik ten należy traktować, jako wynik jednokierunkowej analizy wrażliwości. Zmiana parametru dotyczącego EDSS może wskazywać na dużą niepewność uzyskanych w analizie wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedstawionej przez Wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było określenie wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o rozpoczęciu finansowania fingolimodu w leczeniu II linii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego u chorych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Populację oszacowano na podstawie liczby pacjentów leczonych w II linii w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Obejmuje ona wszystkich chorych na rzutowo-remisyjną, u których stwierdzono brak skuteczności leczenia INF-beta. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego i 2 letni horyzont czasowy (2013-2014).

Uwzględniono scenariusz istniejący:

- Obecna sytuacja, w której fingolimod nie jest finansowany ze środków publicznych; w leczeniu II linii chorzy otrzymują w ramach programu lekowego octan glatirameru. Odsetki chorych stosujących fingolimod i octan glatirameru określono jako odpowiednio 0% i 100%.

oaz scenariusz nowy:

- Uwzględnienie dołączenia fingolimodu do istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Odsetki chorych stosujących fingolimod i octan glatirameru będą równe odpowiednio [REDACTED]% i [REDACTED]% w pierwszym roku oraz [REDACTED]% i [REDACTED]% w roku kolejnym.

Założono, że w 2013 roku lek będzie stosowany u [REDACTED] pacjentów (min. [REDACTED] - max. [REDACTED]), natomiast w 2014 roku - u [REDACTED] pacjentów (min. [REDACTED] - max. [REDACTED]),

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Gilenya w ramach programu lekowego dla populacji docelowej generuje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ wynoszące:

- [REDACTED] mln PLN [REDACTED] ([REDACTED]) w pierwszym roku;
- [REDACTED] mln PLN [REDACTED] ([REDACTED]) w drugim roku;

Łączne wydatki NFZ na preparat Gilenya wyniosą [REDACTED] mln PLN ([REDACTED] mln PLN [REDACTED]) w I roku i [REDACTED] mln PLN ([REDACTED]) w II roku.

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszach skrajnych (wariant minimalny i maksymalny) wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Gilenya® w ramach programu lekowego dla populacji docelowej generuje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ wynoszące:

- Wariant minimalny: [REDACTED] ([REDACTED] mln PLN [REDACTED]) w pierwszym roku; [REDACTED] mln PLN [REDACTED] ([REDACTED] mln PLN [REDACTED]) w drugim roku. Łączne wydatki NFZ

na preparat Gilenya wyniosą [redacted] mln PLN ([redacted] mln PLN [redacted]) w I roku i [redacted] mln PLN ([redacted] mln PLN [redacted]) w II roku.

- Wariant maksymalny [redacted] mln PLN [redacted] ([redacted] mln PLN [redacted]) w pierwszym roku; [redacted] mln PLN [redacted] mln PLN [redacted] w drugim roku. Łączne wydatki NFZ na preparat Gilenya wyniosą [redacted] mln PLN ([redacted] mln PLN [redacted]) w I roku i [redacted] mln PLN ([redacted] mln PLN [redacted]) w II roku.

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Przeprowadzone randomizowane badane z grupą kontrolną TRANSFORMS, w którym fingolimod porównywano do IFN β -1a. W grupie pacjentów przyjmującej fingolimod w porównaniu do grupy przyjmującej IFN β -1a wykazano statystycznie istotną niższą średnią roczną częstość rzutów choroby oraz niższą liczbę nowych ognisk uszkodzenia na obrazach rezonansu magnetycznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W porównaniu do aktualnie obowiązującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”, program lekowy zaakceptowany przez MZ „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu” został rozszerzony o dodatkowe procedury dotyczące, m.in. konsultacje specjalistyczne w ramach badania przy kwalifikacji i w ramach monitorowania leczenia.

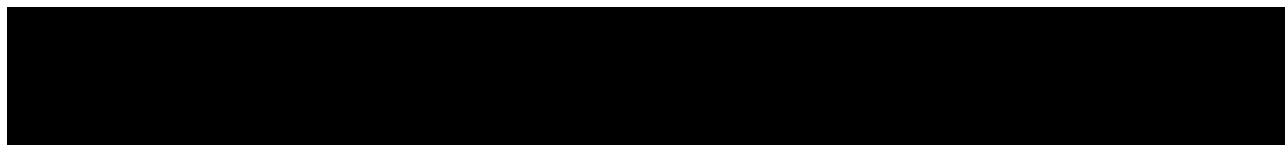
Podmiot odpowiedzialny w analizie ekonomicznej oszacował koszt dodatkowego monitorowania na 356,42 PLN/rok/pacjenta. W sytuacji włączenia zapisów programu „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu” do już istniejącego, należałoby uaktualnić wartość ryczałtu za diagnostykę.

Zgodnie z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” leczenie interferonem beta można rozpocząć u pacjentów po ukończeniu 12 roku życia, natomiast zgodnie z kryteriami włączenia do ocenianego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu” leczenie fingolimodem można rozpocząć u pacjentów po ukończeniu 18 roku życia w sytuacji, gdy stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta. Na podstawie powyższego można wnioskować, że populacja pacjentów w wieku 12 - 17 lat, która mimo braku odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta, nie będzie się kwalifikowała do leczenia fingolimodem.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych: 11 pozytywnych (w tym 3 pozytywne z ograniczeniami) oraz 1 negatywną. Pozytywne rekomendacje kliniczne wskazują na stosowanie fingolimodu w II linii leczenia u pacjentów z RRMS (4 rekomendacje) oraz z wysoce aktywną, ciężką i szybko rozwijającą się postacią RRMS (3 rekomendacje). Ograniczenia wskazywane przez autorów rekomendacji dotyczą konieczności przepisywania leku przez specjalistów neurologów, kryteriów rozpoczęcia terapii. Prescrire dopuszcza stosowanie z ograniczeniami fingolimodu w II linii leczenia.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: wszystkie pozytywne w tym 2 pozytywne z ograniczeniami. Rekomendacje dotyczyły stosowania fingolimodu u pacjentów z RRMS oraz ciężkiej postaci RRMS o dużej aktywności. Ograniczenia wymieniane przez autorów rekomendacji to szereg kryteriów do spełnienia przez pacjentów kwalifikujących się do leczenia (postać choroby, wiek).

Większość rekomendacji klinicznych i refundacyjnych zwracało uwagę na konieczność monitoringu pacjenta (m. in. zapisu EKG, kontroli badań laboratoryjnych) wynikającą z bezpieczeństwa stosowania fingolimodu.

Rekomendacje kliniczne

Polska, Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), Bartosik-Psujek, 2012, *Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozsianym*. Dokument wymienia leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego w pierwszej linii leczenia: INF beta1a, INF beta1b, octan glatirameru (pacjenci ambulatoryjni, od 12 r.ż); II linii leczenia: natalizumab (monoterapia, od 18 do 65 r.ż.) oraz fingolimod (w warunkach domowych, pierwsze podanie w warunkach umożliwiających 6-8 h obserwację chorego, z możliwością zapisu EKG), III linii leczenia: mitoksantron (pacjenci z agresywną postacią choroby, niereagujący na leczenie I i II linii).

Panel ekspertów z Europy Środkowej i Wschodniej, Europa, 2012, *Stanowisko w sprawie algorytmu leczenia fingolimodem RRMS*. Grupa ekspertów wymienia fingolimod jako lek stosowany w II linii leczenia (obok natalizumabu) u pacjentów z wysoką aktywnością choroby nieodpowiadających na stosowanie leków z I linii leczenia oraz u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby; jako leki stosowane w I linii leczenia wymienione są: INFbeta-1a, INFbeta-1b, octan glatirameru, jako III linia leczenia wymieniony jest mitoksantron. Eksperti szczególną uwagę zwrócili na bezpieczeństwo stosowania fingolimodu. Zaleca się monitorowanie i dokumentowanie leczenia pacjentów zgodnie z zaleceniami zawartymi w 6 obszarach specjalnych bezpieczeństwa (akcja serca, zakażenia, obrzęk płamki, czynność wątroby, toksyczność dla układu rozrodczego, współistniejące lub uprzednie immunoterapie).

Royal Australian College of General Practitioners, Australia, 2011, *Stwardnienie rozsiane – diagnostyka, postępowanie, prognoza*. RACGP wymienia fingolimod jako lek stosowany w leczeniu pacjentów z RRMS w II linii leczenia, obok natalizumabu. W I linii leczenia stosowane są INFbeta-1a, INFbeta-1b, octan glatirameru. III linia leczenia to cyklofosfamid, mitoksantron

Prescrire, Francja, 2011, *Skuteczność leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego fingolimodem w porównaniu do interferonu beta*. Ocena Prescrire dla stosowania fingolimodu w I linii leczenia jest negatywna. Fingolimod powinien być stosowany tylko w przypadku niepowodzenia terapii interferonem beta, a chorzy powinni być stale monitorowani.

Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Niemcy, 2012, *Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozsianego*. AWMF zaleca stosowanie fingolimodu jako monoterapii w leczeniu wczesnych postaci rzutowo-remisyjnej formy stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w grupach dorosłych pacjentów leczonych wcześniej INF-beta lub octanem glatirameru. W przypadku leczenia pacjentów wcześniej nieleczonych oraz u pacjentów leczonych Interferonem beta lub Copaxone terapię fingolimodem można rozpocząć bez zwłoki i dodatkowej diagnostyki. Pacjenci, którzy byli leczeni natalizumabem powinni zachować minimalny odstęp 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem. W przypadku pacjentów, którzy byli leczeni azatiopryną, metotreksatem lub mitoksantronem zalecany okres odstępu wynosi 3-6 miesięcy. Pacjenci leczeni wcześniej rytuksymabem lub alemtuzumabem co

najmniej 6 miesięcy. Pacjenci leczeni innym lekiem np. BG12, Teriflunomid, laquinimodem, daklizumab powinni odczekać 3-6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem. Maksymalny czas trwania leczenia Fingolimodem nie jest obecnie znany. Dane na temat leczenia fingolimodem pacjentów z SM opierają się głównie na badaniach wykonanych u pacjentów leczonych w okresie 2-letnim oraz w mniejszej grupie pacjentów leczonych przez okres 5-letni. Po 2 roku leczenia należy dokonać oceny profilu korzyści i ryzyka w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie dla każdego pacjenta i na tej podstawie podjąć decyzję o dalszym leczeniu fingolimodem. Komisja dodatkowo zwraca uwagę na konieczność monitorowania terapii.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy, 2012. IQWiG wymienia leki stosowane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: Interferony beta 1a i 1b, octan glatirameru, fingolimod.

Konsensus panelu ekspertów, USA 2012. Dokument wydany na podstawie wcześniejszych wytycznych AAN 2002 i NICE 2003. Panel ekspertów rekomenduje stosowanie fingolimodu przy pewnych ograniczeniach: lek ma być przepisywany wyłącznie przez neurologów, dostęp do terapii skojarzonej fingolimod-DMTs do wstrzykiwania powinien być ograniczony dopóki nie będą dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. Pozostałe zalecenia: decyzja o rozpoczęciu leczenia podejmowana przez lekarza, pozostałe leki rekomendowane to: INFbeta-1a, INFbeta-1b, octan glatirameru, natalizumab.

Agency for Healthcare Research and Quality, USA, 2012, Raport wymienia fingolimod jako lek do stosowania u pacjentów z RRMS z uwagi na redukcję częstości rzutów choroby, spowolnienie postępowania niepełnosprawności oraz poprawę życia pacjentów. Inne leki do stosowania wymienione w tym raporcie to: fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta 1a i 1b, mitoksantron, natalizumab.

Departament of Veterans Affairs, USA, 2012, *Kryteria stosowania fingolimodu*. DVA rekomenduje stosowanie fingolimodu w II linii leczenia u pacjentów z RRMS, po niepowodzeniu terapią interferonami lub octanem glatirameru, lub w przypadku nietolerancji interferonów, octanu glatirameru lub natalizumabu. Podkreślona jest konieczność monitorowania leczenia.

Greater Manchester Medicines Management Group, Wielka Brytania, 05.2012, *Fingolimod w leczeniu stwardnienia rozsianego* (na podstawie rekomendacji NICE). GMMMGMG rekomenduje stosowanie fingolimodu u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią MS niekwalifikujących się do leczenia natalizumabem lub po niepowodzeniu terapii natalizumabem, u pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami beta lub octanem glatirameru, bądź z przeciwwskazaniami do takiej terapii. Leczenie fingolimodem powinno być inicjowane przez neurologa specjalizującego się w leczeniu SM.

National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania, 2012, *Stosowanie fingolimodu w leczeniu wysoce reaktywnej formy RRMS*. NICE rekomenduje fingolimod jako alternatywę w leczeniu wysoce aktywnej formy rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych tylko w przypadku, gdy chory ma niezmienny lub zwiększony wskaźnik rzutów, lub gdy występują rzuty ostre w porównaniu z rokiem poprzednim pomimo leczenia interferonem beta oraz gdy producent zapewnia dostęp do leku z uzgodnionym rabatem dla powyższych grup pacjentów w ramach programu terapeutycznego.

Rekomendacje refundacyjne

Scottish Medicines Consortium (SMC), Wielka Brytania, Szkocja, 2012. Zalecenia: SMC rekomenduje finansowanie fingolimodu w ramach NHS Scotland. Ocena dotyczyła stosowanie leku jako monoterapii w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w grupach dorosłych pacjentów zgodnych z zapisami w ChPL. Uzasadnienie: Fingolimod w porównaniu do interferonu beta zmniejsza roczną częstość rzutów u chorych z klinicznie aktywną postacią RRSM.

The Greater Manchester Medicines Management Group, Wielka Brytania, 2012 (Ocena stosowania fingolimodu u pewnych grup pacjentów chorych na SM w świetle rekomendacji NICE 2012). GMNMG rekomenduje stosowanie fingolimodu dla następujących grup pacjentów: z ciężką, szybko rozwijającą się postacią SM, którzy nie kwalifikują się do leczenia natalizumabem z powodu możliwości wystąpienia ciężkiej postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML); u których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie natalizumabem z powodu pojawienia się przeciwciał neutralizujących lub reakcji anafilaktycznej lub 9 wystąpienia rzutów choroby; którzy nie odpowiedzieli na leczenie interferonem beta i / lub octanem

glatirameru, którzy mieli więcej rzutów niż w poprzednim roku; którzy nie odpowiedzieli na leczenie interferonem beta i / lub octanem glatirameru z powodu niemożności wykonania wstrzyknięcia, braku odpowiednich miejsc wstrzyknięć lub martwicy skóry; z wysokim i trwałym poziomem przeciwciał neutralizujących interferon beta, a także niepowodzenie octanem glatirameru z powodu niemożności wykonania wstrzyknięcia, braku odpowiednich miejsc wstrzyknięć lub martwicy skóry.

GMNMG zaleca by decyzje o rozpoczęciu leczenia fingolimodem podejmował neurolog specjalizujący się w leczeniu stwardnienia rozsianego. Dodatkowo komisja zwraca uwagę na występowanie poważnych działań niepożądanych, w związku z tym faktem konieczne jest monitorowanie pacjenta po przyjęciu pierwszej dawki leku.

Oczekuje się, że podgrupa pacjentów korzystająca z tego leku będzie nieliczna, a koszty powinny zostać zrównoważone zmniejszeniem kosztów administracyjnych związanych z terapią natalizumabem.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2011. Wniosek dotyczy stosowania fingolimodu u pacjentów z nowozdiagnozowanym RRMS, w leczeniu ambulatoryjnym, w przypadku wystąpienia 2 lub więcej rzutów w okresie ostatnich 2 lat oraz kontynuowanie tego leczenia jeżeli chory nie wykazuje progresji niepełnosprawności, ma wysoki stopień zgodności postępowania z zaleceniami lekarskimi oraz jeżeli chory toleruje terapię. Wg PBAC fingolimod powinien być stosowany wyłącznie jako monoterapia i nie można ograniczać prowadzenia terapii do specjalistów w zakresie neurologii.

Zdaniem PBAC, przeprowadzone badania wykazały wyższą skuteczność fingolimodu i porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu beta-1a. Porównanie z natalizumabem miało charakter pośredni, przy użyciu placebo jako wspólnego komparatora, dlatego też wynik tego porównania może być niepewny. PBAC uważa że wskaźnik ICER dla fingolimodu jest niedopuszczalnie wysoki. Komisja postanowiła odroczyć podjęcie decyzji w oczekiwaniu na dalsze negocjacje ze sponsorem. Po negocjacjach z podmiotem odpowiedzialnym PBAC zarekomendował umieszczenie fingolimodu na liście PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme).

Saute Autorite' de Sante' (HAS) Francja 2011. HAS rekomenduje finansowanie preparatu Gilenya u pacjentów z RRMS o dużej aktywności zgodnie ze wskazaniami z ChPL, zalecając przy tym monitorowanie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych preparatem GILENYA w ramach narodowego rejestru. Dane w ten sposób uzyskane mają być udostępnione Komisji Przejrzystości po 2-letnim okresie monitorowania pacjentów.

Rekomendacja jest pozytywna, pomimo zwrócenia uwagi na niewystarczające dane kliniczne i trudności z umiejscowieniem fingolimodu w strategii terapeutycznej leczenia SM, szczególnie w porównaniu do preparatu Tysabri (natalizumab), mającego te same wskazanie rejestracyjne i pozytywną rekomendację HAS. W rekomendacji podkreślono konieczność uzyskania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania fingolimodu pochodzących z dłuższego okresu obserwacji

Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health (CADTH) 2011. *Finansowanie preparatu Galenya (fingolimod) w dawce 0,5 mg w leczeniu II linii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego u dorosłych.* CADTH rekomenduje wpisanie na listę refundacyjną fingolimodu jako leku dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), spełniających wszystkie z poniższych kryteriów: - brak odpowiedzi na pełny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru lub gdy występowanie przeciwwskazań do stosowania tych terapii; wystąpienie co najmniej dwóch rzutów w ciągu poprzedniego roku; znaczący wzrost zmian T2 w obrazach MRI czaszki, lub co najmniej jedna zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu.

Zaleca zaprzestanie leczenia fingolimodem u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów: nieosiągnięcie przynajmniej 50% redukcji średniej rocznej wartości rzutów w porównaniu do poziomu wyjściowego po okresie dwóch lat leczenia; osiągnięcie wyniku w skali EDSS > 5.0.

W oparciu o wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania z grupą kontrolną (RCT) – TRANSFORMS, uznano, że fingolimod i interferon beta-1a mają podobną skuteczność. Różnice zaobserwowane w badaniu na korzyść fingolimodu w zakresie zmniejszenia liczby rzutów oraz liczby punktów w skali EDSS, osiągnęły istotność statystyczną, jednakże były niewielkie. Dodatkowo w badaniu wykazano brak różnic w jakości życia pacjentów.

Roczny koszt leczenia fingolimodem (30 992 \$) jest wyższy od kosztu glatiameru (15 704\$), interferonu beta-1a (18 928 \$ do 23 036 \$) oraz interferonu beta-1b (18 096 \$).

W rekomendacji zwrócono uwagę, że istnieje grupa pacjentów wymagająca dostępu do dodatkowych opcji leczenia MS. Jednakże w przypadku nieodniesienia przez pacjenta znaczących korzyści klinicznych z terapii, kontynuowanie leczenia lekami generującymi wysokie koszty nie jest zasadne.

Capital Health Plan, USA, 2012, *Kliniczne kryteria terapii fingolimodem*. CHP rekomenduje refundację preparatu Gilenya w II linii leczenia pacjentom, którzy spełniają szereg wymagań, m. in.: mają stwierdzoną postać rzutowo-remisyjną MS, > 18 r.ż., lekarz prowadzący będzie monitorował pacjentów według protokołu bezpieczeństwa.

National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania, Anglia, 2012. *Stosowanie fingolimodu w leczeniu wysoce reaktywnej formy RRMS*. NICE rekomenduje fingolimod jako wartościową formę leczenia doustnego pacjentów z RRMS. Decyzję wydano na podstawie analizy dowodów efektywności klinicznej i kosztowej. Lek jest droższy niż inne formy leczenia RRMS dostępne w ramach NHS, jest to jednak akceptowane ze względu na oferowane korzyści. Współczynnik ICER dla Fingolimodu, biorąc pod uwagę system dostępu pacjentów, wynosi pomiędzy £ 25.000 i £ 35.000 za QALY dla określonej populacji. Komisja uznała, że wszystkie korzyści wynikające z użycia Fingolimodu (sugerowane przez producenta, pacjentów i ekspertów), które nie mogą być odpowiednio uwzględnione w obliczaniu QALY mogą zmniejszać ICER do poziomu, który można by uznać za oszczędne wykorzystanie zasobów NHS.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.07.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-273/LP/12, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach programu lekowego „**Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu**”, uzupełnionego pismem znak MZ-PLA-460-12499-390/LP/12 z dnia 05.09.2012 (zmieniona treść programu lekowego) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 w sprawie zasadności finansowania leku Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.
2. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-15/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.