



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

Rada Przejrzystości rekomenduje objęcie produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem [REDACTED] lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progiem efektywności kosztowej.

Uzasadnienie

Fingolimod jest doustnym lekiem nowej generacji i stanowi obecnie rekomendowaną technologię zalecaną przez kompetentne stowarzyszenia medyczne w leczeniu chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami I-ego rzutu (interferon beta, octan glatirameru).

Fingolimod był oceniany w badaniu klinicznym III fazy u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), w którym wykazano wyższą jego skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu beta 1a.

Rada wzięta pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, który powinien być stosowany zgodnie z rekomendacjami w terapii II rzutu stwardnienia rozsianego.

Mimo że proponowane świadczenie jest bardzo kosztowne w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, a także w świetle poważnych działań niepożądanych tego leku, co determinuje konieczność monitorowania pacjenta po przyjęciu pierwszej dawki, Rada uważa, że leczenie fingolimodem jest opłacalne w porównaniu z brakiem leczenia (brak leczenia, ze względów finansowych, stanowi aktualną praktykę w przypadku wielu młodych pacjentów z agresywnym przebiegiem stwardnienia rozsianego, co prowadzi do nieodwracalnego kalectwa i całkowitej destabilizacji życia rodzinnego, zawodowego i społecznego).

Zdaniem Rady finansowanie w ramach programu lekowego zwiększa spektrum terapeutyczne dla chorych cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przez co zabezpiecza



najbardziej zagrożoną grupę pacjentów. Rada nie akceptuje [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, 28 kapsułek, EAN: 5909990856480 w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozsianych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi.

Roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. osób. Leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby. Leczenie farmakologiczne uwzględnia świeży rzut choroby, postępowanie objawowe i modyfikujące przebieg choroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Gilenya, kapsułki 0,5 mg podawane doustnie (kod ATC : L04AA27, leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne), zawiera substancję czynną fingolimod, będący modulatorem receptora fosforanu sfinkozy.

Według ChPL wskazany jest do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem-beta. Tych pacjentów można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI (obrazowanie rezonansu magnetycznego) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem.

lub

- Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

Przedmiotowe wskazanie dotyczy pierwszej części wskazania rejestracyjnego.

Alternatywne technologie medyczne

Eksperti wskazują jako alternatywę do fingolimodu inne leki modyfikujące przebieg choroby: interferony beta 1a i 1b oraz octan glatirameru (obecnie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”). Rekomendacje kliniczne oprócz leków wymienionych powyżej wskazują również natalizumab (obecnie niefinansowany w Polsce).

Skuteczność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu z natalizumabem, octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b, stosowanymi w leczeniu II linii dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRSM, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*).

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 3 badania randomizowane, w których porównano:

- fingolimod vs interferon beta-1a i.m.: badanie TRANSFORMS (N=1292)
- fingolimod vs placebo: badania FREEDOMS (N=1272) i Saida 2012 (N=171, populacja azjatycka)

Nie odnaleziono badań porównujących fingolimod z pozostałymi aktywnymi komparatorami, a przeprowadzenie porównań pośrednich uznano za niewłaściwe z powodu znacznej heterogeniczności badań. Ze względu na niższą wiarygodność badania Saida (2/5 pkt w skali JADAD) poniżej przedstawiono wyniki dwóch pozostałych RCT.

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%, $p=0,25$) ani w średniej zmianie wyniku w Rozszerzonej Skali Stanu Niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) 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 również w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (0,15 vs 0,31, iloraz średnich 0,45, $p=0,002$) oraz pacjentów wcześniej leczonych (0,26 vs 0,53, iloraz średnich 0,50, $p < 0,001$), a także we wszystkich subpopulacjach chorych wcześniej leczonych wyróżnionych ze względu na wcześniejszy przebieg choroby ($p < 0,001$). W żadnej z subpopulacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów bez postępu niepełnosprawności. W badaniu nie zaobserwowano zgonów.

W badaniu FREEDOMS u chorych z RRSM leczenie fingolimodem w porównaniu z placebo zmniejszyła się istotnie statystycznie częstość rzutów choroby, ryzyko utrwałonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbę nowych ognisk uszkodzenia na obrazie MRI.

Ograniczenia zidentyfikowane przez AOTM:

- wg opracowania zamieszczonego na portalu Medycyna Praktyczna „wyniki tego badania [TRANSFORMS] należy rozpatrywać łącznie z wynikami badania FREEDOMS; wyniki obu badań należy interpretować ostrożnie, ponieważ w odniesieniu do wielu punktów końcowych, zwłaszcza działań niepożądanych, efekty oszacowano bardzo nieprecyzyjnie, a duża liczba analizowanych skutków leczenia wiąże się z istotnym ryzykiem fałszywej obserwacji (stwierdzenie nieistniejącej w rzeczywistości różnicy między grupami).”;
- należy zwrócić uwagę, że część uczestników badania TRANSFORMS otrzymywała interferon przed przystąpieniem do badania. Stanowi to potencjalny czynnik zakłócający, gdyż część pacjentów została losowo przydzielona do ramienia z terapią interferonem, na którą już wcześniej nie wykazała odpowiedzi (Pelletier 2012).

Skuteczność praktyczna

Brak długookresowych badań obserwacyjnych oraz danych rejestrowych.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo oceniane na podstawie badań RTC.

W badaniu FREEDOMS w dwuletnim okresie obserwacji w populacji ogólnej w grupie przyjmującej fingolimod w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi: zapalenie oskrzeli, biegunka, ból pleców, leukopenia, limfopenia, podwyższone ALT $> 3x$ górna granica normy, podwyższone GGT $> 3x$ górna granica normy, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższone enzymy wątrobowe. Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

W badaniu TRANSFORMS w rocznym okresie obserwacji w populacji ogólnej w grupie przyjmującej fingolimod w porównaniu do grupy przyjmującej IFN beta 1a i.m. zaobserwowano statystycznie

istotny wyższy odsetek pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi: podwyższone ALT, podwyższone ALT > 3x górna granica normy, obniżony całkowity poziom limfocytów; natomiast niższy był odsetek pacjentów, u których wystąpiły: działania niepożądane ogółem, gorączka, objawy grypopodobne, ból stawów (różnica na granicy istotności statystycznej), ból mięśni. Zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach pacjentów wyróżnionych ze względu na wcześniejszy przebieg choroby nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę uzupełniająca ocena profilu bezpieczeństwa, obejmująca m.in. wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, pochodzące z doniesień konferencyjnych, wykazała, że niezależnie od okresu leczenia i stosowanej dawki leku, terapia fingolimodem wiąże się z podwyższoną częstością występowania działań niepożądanych, takich jak: bradykardia, ciężka bradykardia, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższony poziom enzymów wątrobowych oraz biegunka.

Dodatkowo, w I połowie 2012 roku EMA przeprowadziła procedurę dodatkowej oceny bezpieczeństwa fingolimodu z powodu zwiększonego ryzyka zgonów i problemów sercowo-naczyniowych. Zalecono zmiany dotyczące wzmocnienia ostrzeżeń i zapewnienia ścisłego monitoringu chorego po podaniu pierwszej dawki fingolimodu.

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Cena zbytu netto zaproponowana we wniosku refundacyjnym dla preparatu Gilenya 0,5 mg, 28 tabl. wyniosła [REDAKOWANE], natomiast cena hurtowa brutto przy marży 6% wyniosła [REDAKOWANE].

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę ekonomiczną, której celem 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”. Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy poszerzonej (NFZ i pacjentów) i perspektywy społecznej, porównując terapię fingolimod vs brak DMT (terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby) oraz fingolimod vs interferon beta-1a.

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.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania fingolimodu w porównaniu z brakiem DMT

[REDAKOWANE]
-z perspektywy płatnika wynosi: [REDAKOWANE]

-z perspektywy poszerzonej płatnika wynosi: [REDAKOWANE]

-z perspektywy społecznej wynosi: [REDAKOWANE]

natomiast uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania fingolimodu w porównaniu z interferonem beta-1a [REDAKOWANE]

-z perspektywy płatnika wynosi: [REDAKOWANE]

-z perspektywy poszerzonej płatnika wynosi: [REDAKOWANE]

-z perspektywy społecznej wynosi: [REDAKOWANE]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami zarówno przy cenie zbytu netto [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] podanej we wniosku refundacyjnym, jak i z zastosowaniem RSS, terapia fingolimodem nie jest kosztowo efektywna (ICUR >3xPKB *per capita*) w porównaniu z interferonem beta-1a ani z brakiem DMT.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Gilenya (zgodnie z art. 12 ust 13 ustawy o refundacji)

wynosi [REDAKTOWANO] w przypadku porównania z brakiem DMT oraz [REDAKTOWANO] w przypadku porównania z interferonem beta-1a i.m.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, w której wyniki zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach (podstawowy i skrajne) oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów. [REDAKTOWANO]

Populacja docelowa oszacowana w trzech wariantach: podstawowym (minimalnym, maksymalnym) wyniesie w 2013 – [REDAKTOWANO] chorych [REDAKTOWANO], w 2014 roku [REDAKTOWANO] chorych [REDAKTOWANO]

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

- [REDAKTOWANO] w pierwszym roku;
- [REDAKTOWANO] w drugim roku;

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

- [REDAKTOWANO] w pierwszym roku;
- [REDAKTOWANO] w drugim roku;

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

- [REDAKTOWANO] w pierwszym roku;
- [REDAKTOWANO] w drugim roku;

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował zmianę sposobu finansowania trastuzumabu (TRAS), który obecnie znajduje się w Katalogu substancji czynnych stosowanych w Terapeutycznych Programach Zdrowotnych i wydawany jest chorem w ramach programu lekowego leczenia raka piersi oraz w ramach chemioterapii niestandardowej (chorem na raka żołądka oraz w innych wskazaniach). Wnioskodawca proponuje utworzenie programu lekowego Leczenie raka żołądka trastuzumabem w zamiast stosowania tej substancji w ww. wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej oraz obniżenie wyceny punktowej TRAS o 50%. Według podmiotu odpowiedzialnego będzie to skutkowało również zmianą wyceny dla tej substancji stosowanej w pozostałych wskazaniach, tj. w ramach programu lekowego leczenia raka piersi oraz programu lekowego chemioterapii niestandardowej (w innych wskazaniach).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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. Negatywna rekomendacja Prescrire dotyczy stosowania fingolimodu w I linii leczenia, natomiast 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) w celu zwiększenia bezpieczeństwa stosowania fingolimodu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr: 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”. Warszawa, 27 września 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 8.10.2012 r.
2. Opinia przedstawiciela Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 8.10.2012 r.