



Opinia Rady Przejrzystości
nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r.
w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego
powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach
programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego
po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.

Rada Przejrzystości uważa, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne.

Uzasadnienie

Gilenya (fingolimod) jest doustnym lekiem nowej generacji przeznaczonym dla chorych cierpiących z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu leczenia I-rzutowego.

Mimo że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Kompetentne stowarzyszenia medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło przygotowania opinii Rady Przejrzystości AOTM o zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu”. W piśmie zawarto prośbę o rozpatrywanie tego zlecenia łącznie ze wcześniejszym zleceniem przekazującym wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya w ramach powyższego programu lekowego.

Obecnie ze środków publicznych jest finansowany program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego”, obejmujący substancje czynne: octan glatirameru (GA), IFN β -1a, IFN β -1b, których czas stosowania w terapii ograniczony jest do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 60 miesięcy.

Natomiast według zapisów rozpatrywanego równolegle wniosku o objęcie refundacją preparatu Gilenya (fingolimod), projekt programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”, zakłada, że „czas terapii fingolimodem może wynosić 12 do 48 miesięcy. Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności terapię fingolimodem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym fingolimodem, nie może przekraczać 60 miesięcy”. Reasumując, w zaproponowanym programie pacjenci mogą być leczeni do 48 mies., ale czas



ich leczenia łącznie z leczeniem w ramach obowiązującego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego”, nie może przekroczyć 60 miesięcy.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozszanych 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 rozpatrywanej 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 sфингозыny.

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 niezmienioną 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

Jedynie dostępne wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 48 mies. (maksymalny czas trwania terapii fingolimodem wg zapisów projektu programu lekowego) pochodzą z abstraktów konferencyjnych Montalban 2011 (5 lat obserwacji) i Montalban 2012 (7 lat obserwacji) opisujących wyniki rozszerzonej, otwartej części badania II fazy Kappos 2006. Wyniki przedstawione w abstraktach sugerują, że skuteczność kliniczna fingolimodu utrzymuje się w dłuższym czasie stosowania terapii.

Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia, wynikające z faktu, że wyniki te nie zostały jeszcze opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także z tego, że w badaniu stosowano różne dawki fingolimodu, a dawki stosowane w głównej części badania były wyższe niż dawka zarejestrowana (tj. 0,5 mg). Mianowicie w 6-miesięcznej fazie podstawowej badania (Kappos 2006) pacjentów (N=281) przydzielono losowo do grupy fingolimodu (1,25 mg lub 5 mg) lub grupy placebo. W fazie rozszerzonej badania pacjenci (N=250) otrzymujący placebo zostali losowo przydzieleni do grupy

fingolimodu (1,25 mg lub 5 mg), pacjenci z grupy fingolimodu kontynuowali leczenie odpowiednią dawką. Między 15 a 24 miesiącem badania wszyscy pacjenci z grupy fingolimodu 5 mg otrzymali fingolimod w dawce 1,25 mg, następnie u wszystkich pacjentów zastosowano dawkę 0,5 mg – aż do końca badania.

Skuteczność praktyczna

Brak długookresowych badań obserwacyjnych oraz danych rejestrowych.

Bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego załączonej do wniosku refundacyjnego preparatu Gilenya załączono 2 abstrakty konferencyjne (Montalban 2009 i 2011) dotyczące badania II fazy Kappos 2006, porównujące fingolimod vs placebo dla 4 i 5 letniego okresu obserwacji. Dodatkowo, odnaleziony został abstrakt Montalban 2012 dotyczący 7letniego okresu obserwacji. Z uwagi na ograniczenia związane z jakością dowodów naukowych można ogólnie stwierdzić, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli, ból głowy, ból pleców, ból stawów, depresja, grypa oraz podwyższony poziom ALT. Wyniki przedstawione w abstraktach sugerują, że profil bezpieczeństwa przy przedłużonym stosowaniu fingolimodu jest porównywalny z wynikami dla krótszego okresu obserwacji.

Analiza ekonomiczna

W celu oceny wpływu długości leczenia fingolimodem na jego efektywność kosztową przeprowadzono obliczenia w oparciu o model ekonomiczny załączony przez podmiot odpowiedzialny do wniosku refundacyjnego dla preparatu Gilenya. Wyniki obliczeń własnych przedstawionych z perspektywy NFZ jednoznacznie pokazują trend spadkowy wartości ICUR wraz z wydłużaniem długości leczenia preparatem fingolimod. Należy jednak pamiętać, że spadek wartości wyniku z przyjętych w modelu ekonomicznym założeń, między innymi z ekstrapolacji wyników zaobserwowanych w trwającym rok badaniu *TRANSFORMS 2010* (badanie interferon beta-1a vs fingolimod) na okres od 2 do 6 lat.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Nie oszacowano.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych: 11 pozytywnych (w tym 3 pozytywne z ograniczeniami) i 1 negatywną (Prescrire 2011 dotyczącą stosowania fingolimodu w I linii leczenia, natomiast dopuszczającą stosowanie z ograniczeniami fingolimodu w II linii leczenia) oraz 7 rekomendacji refundacyjnych: wszystkie pozytywne (w tym 2 pozytywne z ograniczeniami).

W większości rekomendacji klinicznych, w tym w rekomendacji polskiej PTN Bartosik-Psujek 2012 oraz w rekomendacji Panelu ekspertów z Europy Środkowej i Wschodniej – Fazekas 2012, nie określono maksymalnego czasu leczenia fingolimodem.

W niemieckiej rekomendacji AWMF 2012 maksymalny czas leczenia fingolimodem określono jako nieznany. Wg rekomendacji po 2. roku leczenia dla każdego pacjenta należy dokonać oceny profilu korzyści i ryzyka w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie i na tej podstawie podjąć decyzję o dalszym leczeniu fingolimodem.

W brytyjskiej rekomendacji NICE 2012 nie zamieszczono informacji o dopuszczalnym czasie leczenia fingolimodem. Adnotacja, że pacjenci niespełniający kryteriów zawartych w rekomendacji, ale już otrzymujący fingolimod mogą go stosować dalej, dopóki lekarz nie zdecyduje o przerwaniu terapii, sugeruje brak ogólnie narzuconego maksymalnego czasu trwania terapii.

W konsensusie panelu ekspertów ze Stanów Zjednoczonych – Miller 2012, fingolimod określono jako „nonplatform therapy”, zatem znalazł się poza grupą leków nazywanych w rekomendacji „platform therapy”, definiowanych jako środki zapewniające podstawowe działanie immunomodulujące, które mogą być podawane przez dłuższy okres czasu. Nie odniesiono się jednak bezpośrednio do czasu trwania terapii fingolimodem.

Według opinii większości ekspertów klinicznych u pacjentów, u których obserwuje się pozytywną odpowiedź na leczenie, nie należy ograniczać czasu stosowania fingolimodu. Powinien on zależeć od skuteczności klinicznej i występowania ewentualnych objawów ubocznych. Eksperci powołują się m.in. na brak ograniczeń czasowych w rekomendacjach klinicznych, opinie specjalistów zrzeszonych w ramach organizacjiECTRIMS (European Committee for Treatment and Research into Multiple Sclerosis), a także na wyniki zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym Moltaban 2012.

W stanowisku jednego z ekspertów wyrażono nieco odmienną opinię: „Z punktu widzenia merytorycznego leczenie powinno być stosowane tak długo, jak długo jest skuteczne (...) Rozumiem również, że z punktu widzenia finansowego konieczne jest określenie ewentualnych kosztów leczenia, dlatego uważam, że Program w wersji zgłoszonej powinien być przyjęty z ewentualnym zastrzeżeniem, że w szczególnych przypadkach, u chorych z bardzo aktywnym przebiegiem choroby, po kwalifikacji przez komisję składającą się z 3 ekspertów, leczenie mogłoby być przedłużone na kolejny rok.”

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości wydaje opinię jak na wstępie.

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania dla Rady Przejrzystości AOTM-OT-434-16/2012, „Prowadzenie leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu”, 3 października 2012.

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.