

Rekomendacja nr 78/2015

z dnia 2 października 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod, pod warunkiem okresowego monitorowania i oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla fingolimodu, widzi uzasadnienie dla finansowania terapii fingolimodem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Ocena kliniczna wskazuje na porównywalną skuteczność terapii, ale nie przedstawia porównania profili bezpieczeństwa. Wobec powyższego, a także mając na względzie niepewność oszacowań w analizie klinicznej (wynikającą z ograniczeń metodycznych przedstawionych dowodów naukowych), wskazuje się na konieczność monitorowania i okresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w warunkach praktyki klinicznej.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia fingolimodem może być tańsza niż leczenie alternatywną technologią medyczną. Jednak ze względu na wykazywane w obliczeniach Agencji mniejsze oszczędności niż przedstawia to Wnioskodawca oraz prognozowany wzrost wydatków płatnika wynikający z nowych zachorowań, podkreślić należy konieczność dalszego ograniczenia kosztów pojedynczej terapii.

Wskazać także należy na potrzebę rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozсіяnego lub po niepowodzeniu leczenia I linii, które są finansowane ze środków

publicznych. Należy zaznaczyć, że w chwili obecnej dla wskazanej populacji docelowej dostępny jest jeden lek – natalizumab, stanowiący komparator dla ocenianej technologii medycznej.

Międzynarodowe wytyczne uznają miejsce fingolimodu w terapii stwardnienia rozsianego w omawianych sytuacjach klinicznych i rekomendują jego stosowanie na równi z natalizumabem, a także finansowanie ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS – ang. *multiple sclerosis*; SM - łac. *sclerosis multiplex*) jest to choroba autoimmunizacyjna oddziałująca na centralny układ nerwowy (mózg oraz rdzeń kręgowy). Poprzez demielinizację neuronów prowadzi do osłabienia przekazywanego sygnału bądź też całkowitego zablokowania. Nie znane są dokładne przyczyny tej choroby.

Ze względu na przebieg, wyróżnia się 4 postaci SM:

- rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remmitting MS, RRMS) - objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia. Jest to najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych.
- pierwotnie postępującą (ang. primary progressive MS, PPMS) - proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego. Dotyczy 10-15% osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później.
- wtórnie postępującą (ang. secondary progressive MS, SPMS) - W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65 % osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.
- pierwotnie postępująca z rzutami (ang. progressive relapsing MS; PRMS) - obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

W związku z faktem, że nie jest poznana przyczyna MS, możliwe jest jedynie leczenie objawowe, które ma na celu spowolnienie progresji choroby, kontrolowanie symptomów oraz utrzymanie pacjenta w stanie pozwalającym mu na normalne funkcjonowanie.

Populację docelową dla ocenianego leku stanowią pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Liczebność tej populacji jest trudna do

oszacowania. Zgodnie z opinią otrzymaną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii roczna liczebność pacjentów poddanych terapii I linii leczenia RES RRMS (ang. rapidly evolving severe RRMS – ciężka, szybko rozwijająca się postać choroby RRMS) wyniesie ok. 100 osób rocznie.

Zgodnie z publikacją Kułakowska 2010 w Polsce odsetek pacjentów wśród chorych na SM z 2 lub więcej rzutami/ rok wynosi ponad 10%. Należy jednak podkreślić, iż w publikacji nie wskazano powyższego odsetka w podziale na osoby z RRMS wcześniej nieleczone. Biorąc pod uwagę dodatkowe kryteria włączenia do programu lekowego (badania obrazowe) wydaje się, iż populacja RES RRMS może stanowić w Polsce ok. dziesięciu procent w populacji chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Ogółem stwardnienie rozsiane 2-3 razy częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. Według danych statystycznych liczebność populacji chorych na SM w Polsce wynosi 40-60 tys. Zapadalność na 100 000 mieszkańców przyjmuje się na poziomie 45-92 przypadków (Guzik 2015). Rocznie odnotowuje się około 2 000 nowych zachorowań.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego (RES RRMS) – wnioskowane wskazanie - w większości zalecają podanie natalizumabu.

Dla wnioskowanego wskazania dostępny w tym samym programie lekowym jest natalizumab, stanowiący w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę komparator dla fingolimodu. Przedstawione porównanie z natalizumabem jest właściwe w populacji pacjentów z RES RRMS, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV.

Opis wnioskowanego świadczenia

Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu, który wiąże się w z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach. Ponieważ lek przenika przez barierę krew-mózg, może związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, 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.

Fingolimod jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, gdzie dostępny jest w drugiej linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRMS).

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Gilenya w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RES RRMS), 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.

Powyższe wskazanie jest zgodne z jednym ze wskazań rejestracyjnych leku Gilenya. Ponadto Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) przewiduje stosowanie leku u pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej

przebieg (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu oczyszczania organizmu z produktu leczniczego, patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL).

Wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia obecnego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” o włączenie fingolimodu jako opcji w leczeniu szybko rozwijającej się, ciężkiej, ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną fingolimodu przeprowadzono w subpopulacjach pacjentów z RES RRMS na podstawie 2 badań umożliwiających porównanie pośrednie interwencji i komparatora:

- FREEDOMS (publikacje: Francis 2014, Kappos 2014, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, abstrakty konferencyjne Radue 2012a, Havrdova 201156 oraz Materiały od Zamawiającego) - porównujące fingolimod (FIN) z placebo (PLC), w którym 425 pacjentów z RRMS (w tym 48 z RES) przyjmowało FIN w dawce 0,5 mg/dz. p.o., 429 przyjmowało FIN w dawce 1,25 mg/dz. p.o. i 418 (w tym 37 z RES) przyjmowało PLC;
- AFFIRM (publikacje: Kappos 2013, AWA 2012, Phillips 2011, Havrdova 2009, Hutchinson 2009, Rudick 2009, Miller 2007, Polman 2006, Soon 2006) - porównujące natalizumab (NAT) z placebo, w którym 627 pacjentów z RRMS (w tym 148 z RES) przyjmowało NAT w dawce 300 mg/dz. i.v., a 315 (w tym 61 z RES) przyjmowało PLC.

W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Jakość metodologiczna prób w ocenie Agencji została określona na 5/5 pkt w skali Jadad dla badania FREEDOMS i 4/5 pkt w skali Jadad - dla badania AFFIRM.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie 2 badań klinicznych nie ma istotnych statystycznie różnic między grupą FIN oraz NAT w zakresie:

- rocznej częstości rzutów (MD=0,68 (95% CI: -0,09; 1,45));
- liczby zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) (MD=1,85 (95% CI: -0,62; 4,32));
- liczby nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych (MD=4,00 (-8,83; 16,83));
- liczby chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją SM (OR=1,55 (95% CI: 0,41; 5,91));
- prawdopodobieństwa wystąpienia utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozsianego (HR=1,55 (95% CI: 0,44; 5,45)).

Należy jednak zauważyć, że pomimo braku statystycznych różnic między ocenianymi interwencjami, korzystniejsze dla pacjentów wyniki w omawianych punktach końcowych uzyskiwano w populacji leczonej NAT niż FIN. Brak istotnie statystycznie różnic może wynikać z małej liczebności grup (analiza danych dla subpopulacji z RES RRMS).

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa dla porównania FIN vs PLC przedstawiono wyniki dotyczące populacji ogólnej RRMS.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla I linii leczenia chorych z RRMS wykazały, iż w ciągu 24 miesięcy zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych, tj. 93,4% w grupie FIN oraz u 91,6% w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie PLC (12,9%) niż w grupie FIN (9,0%), jednak różnica między grupami była nieistotna statystycznie. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. u $\geq 10\%$ chorych) w grupie FIN wskazano: zapalenie nosogardzieli (26,2%), ból głowy (23,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (18,4%), zakażenie wirusem grypy (13,9%), ból pleców (13,1%), biegunkę (11,1%), zwiększoną aktywność ALAT (11,1%) oraz zmęczenie (10,2%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla I i II linii leczenia łącznie wykazały, iż zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 94,4% pacjentów przyjmujących FIN oraz u 92,6% z grupy PLC - różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. u $\geq 10\%$ chorych) w grupie FIN w badaniu wskazano: zakażenia górnych dróg oddechowych (49,9%), zapalenie nosogardzieli (27,1%), ból głowy (25,2%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby (15,8%), zakażenie wirusem grypy (12,9%), ból pleców (11,8%), biegunkę (11,8%), zmęczenie (11,3%) oraz kaszel (10,1%).

W dokumentach odnalezionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa (tj. dokumenty i komunikaty URLP, EMA (PRAC), FDA, oraz w ChPL Gilenya) wskazano na występowanie związanego ze stosowaniem fingolimodu ryzyka rozwoju bradykardii i bloku przedsionkowo-komorowego po przyjęciu pierwszej dawki. Fingolimod może również zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń oraz zespołu fagocytarnego. Wśród innych zagrożeń związanych ze stosowaniem fingolimodu w odnalezionych dokumentach wymieniono: obrzęk płamki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost ciśnienia krwi, zmniejszenie FEV1 i DLCO, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, nadwrażliwość i toksyczny wpływ na płodność.

W badaniach klinicznych przedstawionych w AKL nie odnotowano przypadków wystąpienia postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z SM, którzy byli leczeni fingolimodem. Jednakże, w najnowszych komunikatach i dokumentach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Gilenya (tj. URPL 2015, FDA 2015 oraz EMA/PRAC 2015) wskazane jest występowanie PML u pacjentów z SM, przyjmujących FIN, bez wcześniejszego leczenia natalizumabem lub innymi lekami immunosupresyjnym w wywiadzie. Dodatkowo, w komunikacie wydanym przez firmę Novartis w sierpniu 2015 r. wskazana jest informacja o trzecim przypadku wystąpienia PML u pacjenta z nawracającą postacią SM, leczonego fingolimodem, bez wcześniejszej terapii natalizumabem).

Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione jedynie dla I linii leczenia w populacji RES RRMS, co prawda istniały dane dla fingolimodu stosowanego w II linii, ale w badaniu dla natalizumabu w większości brali udział chorzy uprzednio nieleczeni a dane dla niewielkiej

grupy uprzednio leczonych nie zostały wyodrębnione, więc niemożliwe było dokonanie porównania interwencji i komparatora w tym zakresie. Należy mieć jednak na względzie, że we wniosku refundacyjnym linia leczenia nie została zdefiniowana.

- Nie dokonano porównania FIN i NAT (bezpośredniego bądź pośredniego) w odniesieniu do bezpieczeństwa w populacji docelowej, tj. pacjentów z RES RRMS. Wskazano na brak danych klinicznych dla przeprowadzenia porównania. Przedstawiono dane dotyczące porównania FIN vs PLC, które odnosiły się do populacji ogólnej pacjentów z RRMS, czyli odmiennej niż wnioskowana do objęcia refundacją dla ocenianego leku.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Istnieją różnice w definicjach pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem lekowym w zakresie stwierdzenia RES RRMS. Populacja RES RRMS z badania FREEDOMS definiowana była jako obecność co najmniej jednej zmiany Gd+ w chwili włączenia do badania i wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację. W badaniu AFFIRM natomiast pacjentów z wysoką aktywnością RRMS definiowano jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz obecność co najmniej jednej zmiany oznaczonej gadolinem w obrazach T1-zależnych w chwili włączenia do badania. Zgodnie z kryteriami do programu lekowego włączeni zostają pacjenci z co najmniej 2 rzutami choroby wymagającymi leczenia sterydami powodującymi niesprawność i zostaną odnotowane zmiany tj. więcej niż 1 nowa zmiana GD+ lub więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2, w związku z tym populacje z włączonych badań nie są całkowicie spójne z kryteriami włączenia.
- Brak możliwości przeprowadzenia analizy homogeniczności populacji pacjentów z RES RRMS uczestniczących w badaniach włączanych do porównania pośredniego, z uwagi na brak takich charakterystyk w publikacjach.
- Do analizy wnioskodawcy włączano także dane pochodzące z doniesień o niskiej wiarygodności metodologicznej, takich jak abstrakty konferencyjne, plakaty (3 z 5 punktów końcowych dla badania FREEDOMS, oceniających skuteczność wnioskowanego leku).
- Wnioskowanie o skuteczności FIN w porównaniu do NAT oparto na małej liczbie dowodów naukowych (2 badania), które umożliwiały jedynie dokonanie porównania pośredniego, które z założenia cechuje się pewną niepewnością co do pozyskiwanych tym sposobem wyników.
- Definicja utrwalonej progresji stwardnienia rozsianego w badaniu FREEDOMS nieznacznie różniła się od definicji tego punktu końcowego w badaniu AFFIRM. Definicja przyjęta w badaniu FREEDOMS była bardziej konserwatywna niż podana w badaniu AFFIRM. Istniejące różnice uznano jednak za nieznaczne i wykorzystaniu danych dla tego punktu końcowego w porównaniu pośrednim.
- Różne publikacje w odniesieniu do tych samych punktów końcowych prezentowały rozbieżne wyniki (dane dot. bezpieczeństwa w publikacji Kappos 2014 i Kappos 2010).
- Dane z publikacji włączonych do analizy wskazują na heterogeniczność populacji uczestniczących w tych dwóch badaniach (FREEDOMS i AFFIRM). W odniesieniu do populacji ogólnej, charakterystyka pacjentów była podobna pod względem wieku, rozkładu płci, oceny w skali EDSS. Jednak odnotowano różnice w grupie FIN oraz NAT m.in. dla mediany czasu od wystąpienia pierwszych objawów MS (6,6 lat dla FIN oraz 5 lat w grupie NAT), dla odsetka pacjentów wcześniej już leczonych (40% vs 10%) oraz dla średnich objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T2 zależnych (6 127,7 mm³ vs 15 627,4 mm³). Ze względu na opisaną powyżej heterogeniczność badań wnioski stawiane na podstawie porównania pośredniego pozostają niepewne.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii fingolimodem względem natalizumabu przeprowadzono wykorzystując technikę:

- minimalizacji kosztów - z uwagi na brak danych potwierdzający występowanie istotnych statystycznie różnic w skuteczności (postęp niepełnosprawności w skali EDSS i częstość rzutów) między fingolimodem i komparatorem;
- kosztów-żyteczności - w ramach analizy dodatkowej, przy założeniu zależności między drogą podania natalizumabu (podanie dożylnie) a obniżeniem jakości życia z tego powodu – wariant ten nie został przedstawiony w niniejszej rekomendacji z uwagi na brak przedstawienia w analizie klinicznej stosownych danych.

Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (brak kosztów dla pacjenta). Dodatkowo przedstawiono wyliczenia z perspektywy społecznej. Przyjęto dożywni horyzont czasowy, który w modelu wynosi 40 lat.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie FIN (przy założeniu uzyskiwania identycznych wyników zdrowotnych), przy uwzględnieniu RSS jest tańsze [redacted] od stosowania NAT, zaś bez uwzględnienia RSS jest ono droższe [redacted].

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki AE miało, m.in.: podanie wlewu NAT w ramach opieki ambulatoryjnej zamiast hospitalizacji, koszt NAT oszacowany na podstawie danych DGL, a także skrócenie czasu leczenia w programie lekowym do 2 lat.

Na wiarygodność oszacowań ma wpływ:

- Brak uwzględnienia przez wnioskodawcę w obliczeniach analizy podstawowej rzeczywistych kosztów komparatora, na co wskazują dane DGL NFZ wykorzystane jedynie do obliczeń w ramach analizy wrażliwości. Wykorzystanie tych danych skutkuje zwiększeniem wydatków płatnika publicznego w wariantcie bez RSS (do około [redacted]) i zmniejszeniem wykazywanych oszczędności (na poziomie [redacted]).

Na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące czynniki:

- Wnioskodawca zakłada w analizie ekonomicznej brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy fingolimodem a natalizumabem. Należy zauważyć, iż wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują na brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy interwencjami, nie zaś na brak różnic w ogóle. Ponadto, analiza kliniczna nie przedstawia porównania profili bezpieczeństwa. Należy mieć na uwadze, iż wyniki uzyskane w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy są oparte na porównaniu pośrednim wyników subpopulacji badań rejestracyjnych. Liczebność tych subpopulacji wynosiła tylko 209 w badaniu AFFIRM (natalizumab) oraz 85 w badaniu FREEDOMS (fingolimod).
- Wnioskodawca przyjął jako komparator do analizy ekonomicznej natalizumab, chociaż w analizie wpływu na budżet analizuje także brak terapii systemowej.
- Założenie 40-letniego horyzontu czasowego jest niespójne z danymi, które wskazują, że chory z SM żyje ok. 17-20 lat krócej niż przeciętne trwanie życia w Polsce (77,7 lat), a jednocześnie jako średni wiek pacjenta w modelu przyjmuje się 37 lat i maksymalny wiek wynoszący 40 lat.
- Modelowanie z wykorzystaniem techniki użyteczności kosztów opiera się na założeniu, że droga podania będzie miała wpływ na jakość życia pacjenta, natomiast w ramach analizy klinicznej nie analizowano stosownego punktu końcowego, dla którego wyniki uzasadniałyby przyjęcie takiego założenia.
- W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności wykorzystanych w analizie kosztów użyteczności.

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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem danych z badań klinicznych potwierdzających występowanie między FIN i technologią alternatywną refundowaną we wnioskowanym wskazaniu (natalizumab) istotnych statystycznie różnic w skuteczności w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 6 308,81 zł (cena progowa dla wariantów z RSS / bez RSS jest jednakowa).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii fingolimodem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Dodatkowo przedstawiono wyliczenia z perspektywy społecznej. Populację docelową, w której uwzględniono wyłącznie pacjentów nowozdiagnozowanych, oszacowana na 42 osoby w pierwszym roku i 84 osoby w drugim roku.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej fingolimodu stosowanego w ramach programu lekowego wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z RES RRMS wzrosną w wariantcie nieuwzględniającym RSS o 2,46 mln zł w I roku oraz o 4,92 mln zł w II roku refundacji. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną odpowiednio

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację FIN we wnioskowanym wskazaniu wskazują na wyższe inkrementalne koszty dla NFZ niezależnie od zastosowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wynika to głównie z faktu objęcia przez fingolimod populacji pacjentów w której nie może być zastosowany natalizumab (tj. pacjentów z RES RRMS, u których stwierdza się obecność przeciwciał anty-JCV).

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także przyjętego sposobu obliczeń w dalszej części analizy.

- Brak jest precyzyjnych danych dotyczących liczby pacjentów postacią RES RRMS. Jednak oszacowania konsultanta krajowego w dziedzinie neurologii przewidują, że populacja pacjentów z RES RRMS poddanych terapii I linii wyniesie rocznie ok. 100 osób., co wskazuje, że szacunki wnioskodawcy mogą być zaniżone a rzeczywisty wpływ na budżet pozytywnej decyzji refundacyjnej większy niż przewidywany.
- W analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawca założył jako jedyny komparator natalizumab. W analizie wpływu na budżet dodatkowo w populacji pacjentów z RES RRMS u których stwierdza się obecność przeciwciał anty-JCV przyjęto „brak terapii systemowej”, co stanowi niespójność podejścia.
- Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy po określonym w analizie czasie, ze względu na małą populację osób z rozpatrywanym wskazaniem, nastąpi stan równowagi rynkowej. Jednakże w opinii analityków Agencji populacja pacjentów leczonych w programie lekowym będzie rosła aż do 5 roku horyzontu czasowego analizy, co wiąże się z maksymalnym dopuszczalnym czasem leczenia w programie lekowym. Zgodnie z obliczeniami Agencji, stan równowagi

ustali się w 2020 roku, a inkrementalne wydatki NFZ w wariantcie bez RSS będą wtedy wyższe o 12,14 mln zł, natomiast w wariantcie z RSS o [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadnym wydaje się połączenie wnioskowanego programu lekowego z obowiązującym już programem „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2015 w sprawie wykazu refundowanych leków (...)) (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42), obejmującym leki finansowane w RES RRMS, tj. natalizumab. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów:

- ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS w ramach badań przy kwalifikacji i w ramach monitorowania powinna być wykonywana dla obu leków (aktualnie w propozycji PL dla fingolimodu)
- wykonywanie badań płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu, a także powtarzanie testu u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anty-JCV co 6 miesięcy w ramach monitorowania powinny dotyczyć obu leków (aktualnie dla natalizumabu)

Zapisy obu programów lekowych wskazują, że „łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza, nie może jednak przekraczać 60 miesięcy”, co budzi wątpliwości ekspertów klinicznych, którzy postulują o zniesienie maksymalnego czasu leczenia w programie.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na „obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku (refundowanego w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – przyp. Agencji), przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej. Każda kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałyby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w poprzedniej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu odbywałaby się tym samym na zasadach negocjacji podmiotów odpowiedzialnych z Narodowym Funduszem Zdrowia.”

Wdrożenie proponowanego rozwiązania pozwala na uzyskanie oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 dokumenty zawierające wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RES RRMS, wydane przez: National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2015, Association of British Neurologists - ABN 2015, Polskie Towarzystwo Neurologiczne - PTN 2012, Centre d'esclerosi multiple de Catalunya - CEM-Cat 2011.

W przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci (RES) RRMS (co najmniej dwa rzuty choroby w przeciągu roku oraz co najmniej jedna zmiana widoczna w MRI po wzmocnieniu Gd lub znaczący

wzrost objętości zmian T2 zależnych w porównaniu z poprzednim MRI), NICE rekomenduje stosowanie natalizumabu.

ABN zaleca zastosowanie leków z kategorii o wyższej skuteczności, tj. natalizumab lub alemtzumab, u pacjentów z bardziej agresywnymi postaciami SM (w tym RES RRMS).

PTN wskazuje, że u pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM (I linia leczenia RES RRSM) z rzutami i remisjami jako leki pierwszego rzutu można zastosować terapię natalizumabem lub fingolimodem.

Natomiast algorytm eskalacji leczenia stwardnienia rozsianego CEM-Cat obejmuje zastosowanie w przypadkach agresywnej choroby zastosowanie natalizumabu lub fingolimodu w ramach I linii leczenia. W algorytmie uwzględniono opcję zmiany terapii (zamiast eskalacji do terapii dalszych linii) pomiędzy ww. lekami.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla fingolimodu stosowanego w populacji RES RRMS (HAS 2011, SMC 2014), z czego obie pozytywnie opiniowały jego finansowanie.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Gilenya jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Belgii, Hiszpani, Norwegii i Portugalii finansowanie leku Gilenya jest ograniczone do leczenia szpitalnego, natomiast w Austrii lek finansowany jest do określonej kwoty. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.190.2015.6.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 131/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Gilenya (fingolimod), kod EAN:5909990856480, we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Gilenya (fingolimod), kod EAN:5909990856480, we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-31/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: 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 gandolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI. Analiza weryfikacyjna.
3. Agnieszka Guzik, Andrzej Kwolek, Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie Rzeszów 2015, 1, 55–62