



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego
Gilenya (fingolimod)
w ramach programu lekowego**

„Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu
terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się
ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.37.2017

Data ukończenia: 10 listopad 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMT	terapia modyfikująca przebieg choroby (ang. disease modifying Therapy)
EDSS	rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FD	fumaran dimetylu
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIN	fingolimod
GA	octan glatirameru (ang. glatiramer acetate)
Gd	gadolin
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
i.m.	domięśniowo (łac. Intramusculare)
IFN	interferon
JCV	wirus Johna Cunninghama (ang. John Cunningham virus)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
MSFC	złożona skala stanu sprawności w stwardnieniu rozсіяnym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAT	natalizumab
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. nuclear magnetic resonance)

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PML	postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
PO	poziom odpłatności
p.o.	doustnie (łac. per os)
PPMS	postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis)
PRMS	postępująco-nawracająca postać stwardnienia rozsianego (ang. progressive relapsing multiple sclerosis)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
s.c.	podskórnice (ang. subcutaneous)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RES RRMS	szybko rozwijająca się, ciężka, nawracająco-ustępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RRMS	postać ustępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SM	stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex)
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. standardized mortality ratio)
SOT RRMS	populacja chorych z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego mimo stosowania terapii modyfikującej przebieg choroby (ang. suboptimal therapy group relapsing-remitting multiple sclerosis)
SPMS	postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	44
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	44
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	44
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	58
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	64
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	64
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	64
4.3. Komentarz Agencji	76
5. Ocena analizy ekonomicznej	82
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	82
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	82
5.1.3. Dane wejściowe do modelu	92
5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	98
5.3.1. Wyniki analizy podstawowej	98
5.3.2. Wyniki analizy progowej	100
5.3.4. Wyniki analiz wrażliwości	102
5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	104
5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	105
5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu	105
5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	105
5.4.4. Obliczenia własne Agencji	106
5.5. Komentarz Agencji	106
6. Ocena analizy wpływu na budżet	110
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	110

6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	110
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	110
6.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	113
6.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	114
6.4.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	115
6.4.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	118
6.4.3.	Obliczenia własne Agencji	121
6.5.	Komentarz Agencji	121
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	124
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	125
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	126
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	130
11.	Kluczowe informacje i wnioski	131
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	140
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	142
14.	Źródła.....	143
15.	Załączniki.....	146

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2017.09.04
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.709.2017.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gilenya (fingolimod)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480 – PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Wielka Brytania

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.09.2017, znak PLA.4604.709.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 05.09.2017) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.10.2017 r., znak OT.4351.37.2017.PW_PK.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.11.2017 r. pismem z dnia 02.11.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)”, wersja 1.0; ██████████ Warszawa, marzec 2017 r.;
- Analiza kliniczna: „Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)”, wersja 1.0; ██████████ Warszawa, marzec 2017 r.;
- Analiza ekonomiczna: „Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)”, wersja 1.0; ██████████ Warszawa, marzec 2017 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: „Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)”, wersja 1.0; ██████████ Warszawa, marzec 2017 r.;
- Analiza racjonalizacyjna: „Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby)”, wersja 1.0; ██████████ Warszawa, marzec 2017 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4351.37.2017.PW_PK.8.

Ostatecznie, uzupełnione przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (szczegóły patrz Rozdział 12).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Gilenya fingolimod, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480
Kod ATC	L04AA27
Substancja czynna	fingolimod
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to <u>jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobe. Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.</u></p> <p>Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia; • ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia; • ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia. <p>Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę</p>
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu 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 (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.</p>

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego do obrotu dopuszczone są również opakowania zawierające 7, 84 i 98 kapsułek.

Źródło: ChPL Gilenya; <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24437>

3.1.1.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca.2011 r., data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 listopada 2015 r. FDA: 21.09.2010 r.				
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Gilenya jest wskazany 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 pełnego i właściwego cyklu 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). 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				
Status leku sierocego	NIE				
Symbol czarnego trójkąta	TAK				
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie • Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH, ang. Marketing Authorisation Holder) powinien uzgodnić wersję materiałów edukacyjnych z właściwymi władzami krajowymi. Podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien zapewnić, że po rozmowach i ustaleniach z właściwymi władzami krajowymi, w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy GILENYA znajduje się w obrocie, w czasie wprowadzania produktu leczniczego do obrotu oraz po wprowadzeniu do obrotu, wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy GILENYA otrzymają pakiet z uaktualnionymi informacjami dla lekarza, zawierający następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • Charakterystykę Produktu Leczniczego • Wykaz kluczowych informacji dla lekarzy, przed przepisaniem produktu leczniczego GILENYA, w tym informacje o Programie Intensywnego Monitorowania wyników ciąży przy narażeniu na fingolimod i Rejestrze przypadków narażenia na fingolimod podczas ciąży • Kartę pacjenta z przypomnieniem najważniejszych informacji dotyczących leczenia Wykaz kluczowych informacji dla lekarzy dostępny w ChPL Gilenya. • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: <table border="1" data-bbox="478 1724 1436 1926"> <thead> <tr> <th>Opis</th> <th>Termin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Przeprowadzenie prospektywnego badania kohortowego oceniającego częstość występowania zdarzeń niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym GILENYA z powodu nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego, zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez CHMP.</td> <td>Ostateczny raport z badania do 15 grudnia 2020</td> </tr> </tbody> </table> 	Opis	Termin	Przeprowadzenie prospektywnego badania kohortowego oceniającego częstość występowania zdarzeń niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym GILENYA z powodu nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego, zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez CHMP.	Ostateczny raport z badania do 15 grudnia 2020
Opis	Termin				
Przeprowadzenie prospektywnego badania kohortowego oceniającego częstość występowania zdarzeń niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym GILENYA z powodu nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego, zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez CHMP.	Ostateczny raport z badania do 15 grudnia 2020				

Źródło: ChPL Gilenya; <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=022527>; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

3.1.1.4. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2015 z dnia 28 września 2015r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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 ora 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, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada Przejrzystości uważa proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Stwardnienie rozsiane jest częstą nieuleczalną chorobą prowadzącą do ciężkiej niesprawności. Po niepowodzeniu leczenia interferonem fingolimod stanowi jedyną opcję terapeutyczną, jego zaletą jest doustna forma podania. Technologia znajduje wsparcie w wytycznych i jest finansowana w większości krajów Europy. Obawy przed powikłaniami – głównie bradykardią ze strony serca, zostały oddalone przez komunikat EMA z 12.04.2013 roku, zalecający monitorowanie chorych przez 24 h po przyjęciu pierwszej dawki leku. Technologia nie przekracza ustawowego progu efektywności kosztowej, jest tańsza od komparatora, jakim jest natalizumab. Zaproponowaną przez producenta propozycję instrumentów dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczającą, z uwagi na istotny wzrost populacji chorych leczonych w programie.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 78/2015 z dnia 2 października 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (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.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 płatka wynikający z nowych zachorowań, podkreślić należy konieczność dalszego ograniczenia kosztów pojedynczej terapii.</p> <p>Wskazać także należy na potrzebę rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego 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.</p> <p>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.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej według aktualnego stanu wiedzy obejmuje stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, których mechanizmy działania związane są z istotnym wpływem na układ immunologiczny. Do leków pierwszego rzutu zalicza się preparaty interferonów beta oraz octanu glatirameru. W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.</p> <p>W chwili obecnej brak jest twardych danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych, niemniej jednak, według zaleceń ekspertów (Fazekas 2013; Fazekas 2012; Rio 2011) oraz dowodów klinicznych niższej jakości natalizumab i fingolimod mogą być stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszorzutowego przy pomocy octanu glatirameru czyli w grupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby, jako leki drugiego rzutu.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje objęciem produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozlanego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem innego instrumentu podziału ryzyka lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progiem efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Uzasadnienie</p> <p>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).</p> <p>Fingolimod był oceniany w badaniu klinicznym III fazy u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS), w którym wykazano wyższą jego skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu beta 1a.</p> <p>Rada wzięła pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, który powinien być stosowany zgodnie z rekomendacjami w terapii II rzutu stwardnienia rozlanego.</p> <p>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 rozlanego, co prowadzi do nieodwracalnego kalectwa i całkowitej destabilizacji życia rodzinnego, zawodowego i społecznego).</p> <p>Zdaniem Rady finansowanie w ramach programu lekowego zwiększa spektrum terapeutyczne dla chorych cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego, przez co zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę pacjentów. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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 rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p>Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozlanego. 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.</p> <p>Fingolimod jest rekomendowany przez wytyczne międzynarodowych organizacji oraz posiada pozytywne opinie ekspertów klinicznych.</p> <p>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).</p> <p>Mając na uwadze powyższe, warunkiem wprowadzenia fingolimodu na listę leków refundowanych powinno być zaproponowanie przez wnioskodawcę innych mechanizmów dzielenia ryzyka niż te zaproponowane w przedłożonych analizach HTA lub obniżenie kosztu terapii umożliwiające jej zbliżenie do progu efektywności kosztowej. Lek powinien być umieszczony w oddzielnej grupie limitowej.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480 – PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie

Grupa limitowa	1105.0 Fingolimod
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia substancją czynną fingolimod kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozсіяnego (RRMS) - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T-2 zależnym stwierdzono obecność co najmniej 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem oraz spełnianie kryteriów określonych w pkt. 1.3 albo pkt. 1.4.;</p> <p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub PEG-interferonem beta-1a lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>1.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry:</p> <p>a) co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</p> <p>b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego</p> <p>- więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub</p> <p>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);</p>

<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnych 12 miesiącach terapii.</p> <p>U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności, terapię fingolimodem można przedłużyć o kolejne 12 miesięcy.</p> <p>Łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza.</p> <p>W przypadku wystąpienia, w początkowym okresie leczenia, objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego, dopuszcza się w ramach programu zamianę na lek o innym mechanizmie działania.</p> <p>Przesłanki do zmiany terapii, wymienione w poprzednim zdaniu nie są tożsame z brakiem skuteczności wdrożonego leczenia.</p> <p>Za brak skuteczności leczenia fingolimodem, uzasadniający zmianę leczenia lub przerwanie leczenia, przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>1) Przejście w postać wtórnie postępującą lub</p> <p>2) Wystąpienie 2 z 3 poniższych kryteriów:</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub - 1 ciężki rzut wymagający leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia (wzrost EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego), <p>b) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; <p>c) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+), - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.
<p>Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy</p>	<p>Leczenie może zostać przedłużone o kolejne 12 miesięcy, jeżeli zostaną spełnione 2 z 3 niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 0.5 pkt lub o 1 pkt w zakresie jednego do trzech układów funkcjonalnych) lub - 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS w trakcie rzutu o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub <p>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</p> <p>3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu MRI z podaniem kontrastu (nie więcej niż jedna nowa zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2).</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem, opisanym w załączonym projekcie programu lekowego. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, który zdaniem Agencji jest możliwy do wdrożenia.

Wnioskowany lek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.46 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”, jednak refundacja ograniczona jest do stosowania w populacji SOT (populacja chorych z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego) przez maksymalnie 60 miesięcy. Oceniany wniosek refundacyjny dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu w populacji SOT oraz rozszerzenie refundacji również na populację RES (populacja chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego). Wnioskowane warunki objęcia refundacją nie zawierają ograniczeń odnośnie maksymalnego czasu stosowania fingolimodu (w ChPL Gilenya brak jest zapisów odnoszących się do maksymalnego czasu stosowania leku).

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

Źródło: Szczeklik 2014

Klasyfikacja

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remmitting MS*, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych, 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.

- pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*, PPMS)

Jest to forma SM dotycząca 10-15 % osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

- 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 postępującą z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Źródło: Szczeklik 2014, MSIF <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/> (data dostępu: 25.10.2017); PTRS http://www.ptsr.org.pl/pl/postaci_sm,104.asp (data dostępu: 25.10.2017)

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTRS) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. (...) „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC. Szczegóły dotyczące tych skal przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM

Nazwa skali	Opis skali
<p>Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS</p>	<p>Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchowne i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS „functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS;</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, a bo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 a bo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela a bo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle ki ka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwojema kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w ki ku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite) MSFC</p>	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. Evoked Potentials (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja Polmana et al.).

Źródło: AOTMiT-OT-4351-9/2015

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Epidemiologia

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 40 tys. chorych na SM (dane z 2011 r.).

Źródło: Szczekliki 2014, raport MSIF: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/> (data dostępu: 25.10.2017); dane MZ: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf (data dostępu: 23.10.2017); dane PTSR: http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp (data dostępu: 25.10.2017).

Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie jest trudne do określenia, wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

Źródło: Szczekliki 2014

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

- Populacja z rozpoznaniem "Stwardnienie rozsiane" (ICD – 10: G35)

Tabela 7. Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: G35 "Stwardnienie rozsiane" (sprawozdane jako rozpoznanie główne) w latach 2012 – 2016 (z podziałem na lata) z rozbiem na płeć oraz informacją dotyczącą średniego wieku pacjentów.

Rok	Liczba pacjentów (mężczyźni)	Śr. wieku	Liczba pacjentów (kobiety)	Śr. wieku	Liczba pacjentów (suma)
2012	13 275	48,2	30 263	48,7	43 538
2013	13 233	48,1	30 350	48,7	43 583
2014	13 132	48,4	30 419	48,9	43 551
2015	13 124	48,4	30 281	49,1	43 405
2016	13 074	48,6	30 124	49,3	43 198
Łącznie (2012-2016)	25 275	48,5	56 910	48,9	82 185

- Populacja wnioskowanego programu lekowego

Populacja programu lekowego B46 - "Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego" w latach 2013 – 2016:

2013: 311

2014: 568

2015: 797

2016: 992

Łącznie (2013-2016): 1094

Dane ekspertów

Tabela 8. Dane ekspertów klinicznych na temat liczebności wnioskowanej populacji - obecna liczba chorych w Polsce oraz liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce

Wskazanie	Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz – KK w dziedzinie neurologii		Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (SOT RRMS)	Ok. 42 000 osób; wskaźnik chorobowości: 115,7/100 000	Ok. 1558 osób; wskaźnik zapadalności 4,1/100 000	bd	bd
Leczenie szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (RES RRMS)	JCV (+)	1200	45	Ok. 50%
	JCV (-)	800	35	Ok. 50%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych m.in.: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, American Academy of Neurology, European Multiple Sclerosis Platform, National Institute for Health and Clinical Excellence, Association of British Neurologists, a także stron Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) oraz innych zagranicznych organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 13.10.2017. Wytyczne **PTN 2016** wskazują, że lekami zalecanymi w I linii leczenia pacjentów z RRMS są: leki podawane pozajelitowo (IFN β_{1a} , IFN β_{1b} , pegylowana postać IFN β_{1a} oraz octan glatirameru - w świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFN β_{1a} i IFN β_{1b} oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy), leki podawane doustnie (teryflunomid i fumaran dimetylu) mają istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. W przypadku braku odpowiedzi na terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jako leki II linii zaleca się **fingolimod**, natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron.

Brytyjska rekomendacja **ABN 2015** dzieli leki modyfikujące przebieg choroby stosowane w RRMS na dwie kategorie skuteczności: kategoria 1 - leki o umiarkowanej skuteczności (interferony beta (włącznie z pegylowanym interferonem beta), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu oraz **fingolimod**) oraz kategoria 2 - leki o wysokiej skuteczności (alemtuzumab oraz natalizumab). U pacjentów z RRMS, u których w ciągu ostatnich dwóch lat przed rozpoczęciem leczenia wystąpiły 2 lub więcej rzutów choroby rozważa się rozpoczęcie leczenia preparatami modyfikującymi przebieg choroby. Terapia tych pacjentów najprawdopodobniej rozpocznie się od leków kategorii 1. Autorzy sugerują że leczenie za pomocą fumaranu dimetylu oraz fingolimodu jest bardziej skuteczne od innych leków z kategorii 1 i jako, że są stosowane doustnie powinny zostać wprowadzone do leczenia jako pierwsze. Interferon beta, teryflunomid i octan glatirameru, które wydają się być w równym stopniu skuteczne, są prawdopodobnie mniej skuteczne niż fumaran dimetylu lub fingolimod. Jednak od dziesięcioleci w MS stosowano z interferony beta i octan glatirameru, co potwierdza ich dobry profil bezpieczeństwa. U pacjentów z wyższą aktywnością choroby z powodu częstych rzutów i/lub wykazanej aktywności w MRI, nieleczonych lub pomimo leczenia w ciągu ostatniego roku preparatami kategorii 1 zalecane jest stosowanie leków kategorii 2: alemtuzumabu lub natalizumabu. Pośrednie porównanie sugeruje, że alemtuzumab i natalizumab mają podobną skuteczność. Alemtuzumab i natalizumab są odpowiednio, gdy osoby i ich neurologowie specjalizujący się w MS są najbardziej zainteresowani, aby osiągnąć wysoką skuteczność pomimo mniej korzystnego i przebadanego profilu bezpieczeństwa niż stosując leki kategorii 1. W przypadku pacjentów, którzy pomimo leczenia lekami kategorii 1 doznali rzutów choroby ale mimo to nie chcą stosować leków o gorszym profilu bezpieczeństwa z kategorii 2 lub rzuty były rzadkie/o małym natężeniu, można zastosować inne leki z kategorii 1. Lekarze w takich przypadkach powinni brać pod uwagę większą skuteczności fingolimodu i fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonami, glatiramerem i teryflunomidem.

Rekomendacja **NICE 2015** w przypadku pacjentów z RES RRMS zaleca stosowanie natalizumabu, natomiast **fingolimod** jest rekomendowany jedynie w przypadkach gdy pacjenci mają niezmienny lub podwyższony wskaźnik rzutów lub trwające ostre rzuty w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia IFN beta oraz gdy producent fingolimodu zapewni lek po obniżonej cenie. Jednocześnie NICE nie zaleca stosowania IFN beta i GA. Kanadyjska rekomendacja **CADTH 2013** – u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub z przeciwwskazaniami do leczenia GA oraz INF beta można zastosować fumaran dimetylu, **fingolimod** lub natalizumab. Wybór leku powinien być oparty na ocenie kosztów i indywidualnego bezpieczeństwa pacjenta. Z kolei katalońska rekomendacja **CEM-Cat 2011** rekomenduje zastosowanie w przypadkach agresywnej choroby natalizumabu lub **fingolimodu** w ramach I linii leczenia. Proponowany jest następujący algorytm leczenia w przypadku nawrotów i utrzymujących się zmian w MRI: (a) jeśli przyjmowano IFN beta: zwiększenie częstotliwości dawkowania lub dawki; (b) jeśli pacjent już przyjmuje wysoką dawkę IFN beta to rozważyć zmianę na GA; (c) jeśli pacjent przyjmuje GA, rozważyć zmianę na IFN beta; (d) jeśli **fingolimod** stosowany jest w pierwszej linii, rozważyć zmianę na IFN beta lub GA; (e) jeśli natalizumab stosowany jest w pierwszej linii, rozważyć zmianę na IFN beta lub GA; (f) natalizumab; (g) **fingolimod**.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2016 (Polska)	Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS)
	<p><u>Leki pierwszej linii</u></p> <p>1. Leki podawane pozajelitowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFNβ_{1a} podaje się raz w tygodniu j.m. lub 3 razy w tygodniu podskórnie; • IFNβ_{1b} jest podawany co drugi dzień; • Pegylowana postać IFNβ_{1a} o długim czasie działania umożliwia rzadsze podawanie leku — co 2 tygodnie; • Octan glatirameru (GA) jest podawany s.c. raz dziennie w dawce 20 mg lub 40 mg 3 razy w tygodniu.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wymagane jest monitorowanie chorych, zwłaszcza pod kątem występowania reakcji skórnych powstających po licznych iniekcjach. W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFNβ_{1a} i IFNβ_{1b} oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy.</p> <p>2. Leki podawane doustnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teryflunomid stosowanych raz/dobę powoduje zmniejszenie częstości rzutów o 31–36% i obniżenie ryzyka progresji niewydolności ruchowej o 30% w skali roku. • fumaran dimetylu charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Lek jest podawany w dawce 240 mg 2 razy/dobę. U pacjentów dochodzi do obniżenia rocznego wskaźnika rzutów o 44–53%, a także skraca się czas do wystąpienia 12-tygodniowej potwierdzonej progresji stopnia niepełnosprawności. <p>Teryflunomid i fumaran dimetylu są lekami stosowanymi p.o., co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM.</p> <p>Leki drugiej linii</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na <u>terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu</u>. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jako leki II linii zaleca się fingolimod, natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron. Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fingolimod jest stosowany p.o. w dawce 0,5 mg/dobę, (zmniejsza wskaźnik rzutów choroby o 52% w stosunku do podawanego IFNβ_{1a} j.m.), <u>fingolimod zaleca się także jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią SM</u>. • Natalizumab jest podawany i.v. w dawce 300 mg co 4 tygodnie. cechuje się wysoką skutecznością kliniczną. Po leczeniu natalizumabem częstość rzutów w stosunku rocznym zmniejsza się o 68%, a tempo progresji utrwalonej niesprawności — o 42%. • Alemtuzumab jest też stosowany w praktyce klinicznej jako lek II linii. Lek ten jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy, Alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby. • Mitoksantron, podawany i.v. w dawce 12 mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m² powierzchni ciała. Ze względu na ryzyko zależnego od dawki działania kardiotoxycznego nie powinna być ona przekroczona w ciągu całego życia. Podawanie mitoksantronu powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m² powierzchni ciała wymaga szczególnej uwagi i monitorowania. Roczny wskaźnik rzutów u chorych leczonych mitoksantronem zmniejsza się o 60–65%.
<p>ABN 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leki modyfikujące przebieg choroby stosowane w RRMS według rekomendacji ABN należy podzielić na dwie kategorie skuteczności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki o umiarkowanej skuteczności (średnia redukcja nawrotu w zakresie 30-50%) – kategoria 1: <ul style="list-style-type: none"> • β-interferony (włącznie z pegylowanym β-interferonem); • octan glatirameru; • teryflunomid; • fumaran dimetylu; • fingolimod. 2. Leki o wysokiej skuteczności (średnia redukcja nawrotu znacznie większa niż 50%) – kategoria 2: <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab; • natalizumab, <p>Pacjenci z RRMS u których w ciągu ostatnich dwóch lat przed rozpoczęciem leczenia wystąpiły 2 lub więcej rzutów choroby rozważa się rozpoczęcie leczenia preparatami modyfikującymi przebieg choroby. Terapia tych pacjentów najprawdopodobniej rozpocznie się od leków kategorii 1. Autorzy sugerują że leczenie za pomocą fumaranu dimetylu oraz fingolimodu jest bardziej skuteczne od innych leków z kategorii 1 i jako, że są stosowane doustnie powinny zostać wprowadzone do leczenia jako pierwsze. β-interferon, teryflunomid i octan glatirameru, które wydają się być w równym stopniu skuteczne, są prawdopodobnie mniej skuteczne niż fumaran dimetylu lub fingolimod. Jednak od dziesięcioleci w MS stosowano z interferony β i octan glatirameru, co potwierdza ich dobry profil bezpieczeństwa.</p> <p>U pacjentów z wyższą aktywnością choroby z powodu częstych rzutów i/lub wykazanej aktywności w MRI, nieleczonych lub pomimo leczenia w ciągu ostatniego roku preparatami kategorii 1 (interferon β, octan glatirameru) zalecane jest stosowanie leków kategorii 2: alemtuzumabu lub natalizumabu. Pośrednie porównanie sugeruje, że alemtuzumab i natalizumab mają podobną skuteczność. Alemtuzumab i natalizumab są odpowiednie, gdy osoby i ich neurologowie specjalizujący się w SM są najbardziej zainteresowani, aby osiągnąć wysoką skuteczność pomimo mniej korzystnego i przebadanego profilu bezpieczeństwa niż leki kategorii 1.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy pomimo leczenia lekami kategorii 1 doznali rzutów choroby ale mimo to nie chcą stosować leków o gorszym profilu bezpieczeństwa z kategorii 2 lub rzuty były rzadkie/o małym natężeniu, można zastosować inne leki z kategorii 1. Lekarze w takich przypadkach powinni brać pod uwagę większą skuteczności fingolimodu i fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonami, glatiramerem i teryflunomidem.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2015 Wielka Brytania	<p>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.</p> <p>Fingolimod jest rekomendowany w RES jedynie w przypadkach gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci mają niezmienny lub podwyższony wskaźnik rzutów lub trwające ostre rzuty w porównaniu z poprzednim rokiem pomimo leczenia IFNB, producent fingolimodu zapewnia lek z obniżką ustaloną w schemacie leczenia. <p>Jednocześnie NICE nie zaleca stosowania IFNB i GA.</p>
CADTH 2013 (Kanada)	<p>U pacjentów z brakiem odpowiedzi lub z przeciwwskazaniami do leczenia octanem glatirameru i interferonu beta-1b można zastosować fumaran dimetylu, fingolimod lub natalizumab.</p> <p>Wybór leku powinien być oparty na ocenie kosztów i indywidualnego bezpieczeństwa pacjenta.</p>
CEM-Cat 2011 (Katalonia)	<p>Algorytm eskalacji leczenia stwardnienia rozsianego obejmuje zastosowanie w przypadkach agresywnej choroby natalizumabu lub fingolimodu w ramach I linii leczenia. W algorytmie uwzględniono opcję zmiany terapii (zamiast eskalacji do terapii dalszych linii) pomiędzy ww. lekami.</p> <p>Postępowanie w przypadku nawrotów i utrzymujących się zmian w MRI</p> <p>(a) jeśli przyjmowano IFNB: zwiększenie częstotliwości dawkowania lub dawki, (b) jeśli pacjent już przyjmuje wysoką dawkę IFNB to rozważyć zmianę na GA (c) jeśli pacjent przyjmuje GA, rozważyć zmianę na IFNB (d) jeśli FIN stosowany jest w pierwszej linii, rozważyć zmianę na IFNB lub GA, (e) jeśli NAT stosowany jest w pierwszej linii, rozważyć zmianę na IFNB lub GA, (f) natalizumab, (g) fingolimod.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz – KK w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<p>SOT: Tysabri (natalizumab), Lemtrada (alemtuzumab), Gilenya (fingolimod), Tecfidera (fumaran dimetylu)</p> <p>RES JCV (+): Lemtrada (alemtuzumab), Gilenya (fingolimod)</p> <p>RES JCV (-): Tysabri (natalizumab)</p>	<p>SOT: Tysabri (natalizumab)</p> <p>RES JCV (+): brak</p> <p>RES JCV (-): Tysabri (natalizumab)</p>
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Tecfidera (fumaran dimetylu)	-
Technologia najskuteczniejsza stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Tysabri (natalizumab), Lemtrada (alemtuzumab)	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„W chwili obecnej, zgodnie z Programem Lekowym, zarówno w odniesieniu do Tysabri jak i Gileny jest ograniczony czas stosowania obu leków – maksymalnie 5 lat, co z punktu widzenia merytorycznego jest zupełnie nieuzasadnione. Dopóki leczenie jest skuteczne i nie występują groźne objawy niepożądane leczenie powinno być kontynuowane”	„brak możliwości stosowania Tysabri u pacjentów JCV (+), brak opcji terapeutycznych dla tych chorych”
potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Nie widzę problemów. Gilenya jest lekiem stosowanym od kilku lat, jej skuteczność i profil bezpieczeństwa są znane”	„przeciwwskazania zgodnie z ChPL oraz objawy niepożądane, które mogą wystąpić u chorych leczonych fingolimodem”
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci JCV (+)	„Trudno jednoznacznie określić, może chorzy, dla których iniekcja dożylna jest z jakichś powodów utrudnieniem”

Ekspert	Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz – KK w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z zaburzeniami rytmu serca.	„Chorzy ze schorzeniami serca, a dokładniej z zaburzeniami akcji serca”
Istotny klinicznie punkt końcowy oraz minimalna różnica odczuwalna przez chorego	„Nowy rzut choroby (aktywność kliniczna), badanie RM nowe ognisko GD(+), nowe ogniska w sekwencji T2 (aktywność radiologiczna). Ocenie podlegają obiektywne objawy stwierdzone u chorego”	„pogarszanie sprawności ruchowej; minimalne pogorszenie sprawności ruchowej”
Inne uwagi	„Popieram zniesienie ograniczeń czasowych.”	„(...) Uważam, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną oraz algorytmami leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym, włączenie fingolimodu do programu lekowego z uwzględnieniem chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego za krok w kierunku leczenia chorych w Polsce, tak jak są leczeni chorzy w Europie oraz Świecie, gdzie lek jest refundowany. W chwili obecnej brak możliwości włączenia fingolimodu u tych chorych, którzy nie mogą być leczeni ze względu na dodatni wynik JCV.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- alemtuzumabum, glatirameri acetat, interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, peginterferonum beta-1a oraz teriflunomidum – w ramach programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”;
- fingolimodum oraz natalizumabum – w ramach programu lekowego B.46 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”;									
Alemtuzumabum	Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	5909991088156	1160.0, Alemtuzumab	32270,40	33883,92	33883,92	0,00	bezpłatny
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780,00	3969,00	2976,75	0,00	bezpłatny
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	5909991216382	1061.0, Glatirameri acetat	3510,00	3685,50	2551,50	0,00	bezpłatny
Glatirameri acetat	Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	5909991282882	1061.0, Glatirameri acetat	2835,00	2976,75	2976,75	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4004,99	4205,24	4205,24	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4084,37	4288,59	4288,59	0,00	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Poziom odpłatności
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	2980,80	3129,84	3129,84	0,00	bezpłatny
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 fiol.a 3 ml i 15 amp.-strz.a 1,2 ml rozpuszczalnika	5909990650996	1024.5, Interferonum beta 1b	2862,00	3005,10	3005,10	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	0646520442274	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	3750,71	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	0646520442113	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	3750,71	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	0646520441970	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	2355,45	0,00	bezpłatny
Peginterferonum beta-1a	Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	0646520437201	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	2355,45	0,00	bezpłatny
Teriflunomidum	Aubagio, tabl. powl., 14 mg	28 tabl.	5909991088170	1159.0, Teryflunomid	3160,32	3318,34	3318,34	0,00	bezpłatny
B.46 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”.									
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	5909990856480	1105.0, Fingolimod	7344,00	7711,20	7711,20	0,00	bezpłatny
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	1116.0, Natalizumab	6367,68	6686,06	6686,06	0,00	bezpłatny

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
SOT RRMS		
interferon beta; peginterferon beta-1a; fumarany dimetylu; octan glatirameru	„Mając na względzie opinie ekspertów klinicznych właściwym jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu (stosowanego długoterminowo) względem leków aktualnie finansowanych w tym wskazaniu: IFN beta, pegylowany IFN beta-1a, FD oraz GA (stosowanymi także długoterminowo). Uzasadnieniem porównania względem wymienionych leków jest fakt, że Program lekowy B.29 nie wyklucza włączenia analizowanych chorych (część pacjentów może więc zostać ponownie zakwalifikowana do tego programu).”	Wybór zasadny.
BSC (terapia paliatywna)	„W opinii ekspertów klinicznych opisywani chorzy rozpoczną leczenie z wykorzystaniem leków stosowanych w ramach Programu lekowego B.29, BSC lub leków immunosupresyjnych tj. mitoksantron, azatiopryna, kładrybina. (...) Uzasadnienie znajduje również porównanie z BSC, należy jednak pamiętać, iż nie jest to aktywna interwencja, której podawanie jest skuteczne. (...) Jako uzupełnienie analiz można przedstawić porównanie także z BSC, które jest powszechnie stosowaną terapią paliatywną.”	Wybór zasadny, należy jednak zaznaczyć, że podstawowym komparatorem powinna być aktywna terapia refundowana w rozważanym wskazaniu (interferony, fumarany dimetylu czy octan glatirameru).
fingolimod stosowany krótkoterminowo	„Uzasadnionym postępowaniem jest także porównanie wnioskowanego leczenia (fingolimod stosowany dopóki leczenie jest skuteczne) z aktualnie prowadzoną terapią za pomocą tego leku (czyli fingolimod stosowany do 5 lat). Na podstawie takiego porównania możliwa będzie ocena czy skuteczność leczenia fingolimodem utrzymuje się w długoletnim stosowaniu oraz czy zmienia się profil bezpieczeństwa tej terapii. (...) Należy także pamiętać o zasadności porównania opiniowanej technologii medycznej względem fingolimodu stosowanego krótkoterminowo. Istotnym jest wykazanie jak będzie zmieniała się skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu w dłuższym horyzoncie czasowym, ponieważ celem wniosku refundacyjnego jest zniesienie ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu.”	Wybór zasadny.
RES RRMS		
interferon beta; peginterferon beta-1a; fumarany dimetylu; octan glatirameru	„Wybór jako komparatorów leków z Programu lekowego B.29 oraz BSC wydaje się być zasadny w populacjach chorych JCV+ oraz w przypadku chorych, przez 5 lat skutecznie leczonych NAT (w populacji JCV-) w ramach Programu lekowego B.46, ponieważ jedyna interwencja opcjonalna dla FIN uznawana za standard postępowania terapeutycznego (natalizumab) nie jest obecnie finansowana w obydwóch subpopulacjach. Należy podkreślić, iż podział populacji RES RRMS na chorych JCV- oraz JCV+ nie jest istotny z punktu widzenia leczenia fingolimodem. W niniejszej analizie wyodrębnienie grupy chorych JCV- wynika wyłącznie z obecnej sytuacji refundacyjnej natalizumabu, który jest finansowany tylko w tej populacji, co wynika z wysokiego ryzyka rozwoju PML u chorych.”	Wybór zasadny.
natalizumab – wyłącznie chorzy JCV-		Wybór zasadny.
BSC (terapia paliatywna)	„Dodatkowo, uzasadnienie znajduje przedstawienie porównania z BSC, czyli powszechnie stosowaną terapią paliatywną.”	Wybór zasadny, należy jednak zaznaczyć, że podstawowym komparatorem powinna być aktywna terapia refundowana w rozważanym wskazaniu.

Należy zwrócić uwagę, że od 1 maja 2017 roku w ramach programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)” oprócz interferonów beta, octanu glatirameru, fumaranu dimetylu oraz peginterferonu beta-1a refundowany jest również teryflunomid oraz alemtuzumab, których wnioskodawca nie uwzględnił w analizach. Teryflunomid oraz alemtuzumab nie były refundowane w czasie składania wniosku refundacyjnego, więc analizy wnioskodawcy są aktualne pod względem komparatorów na czas składania wniosku refundacyjnego. Warto jednak zwrócić uwagę, że uwzględnienie tych technologii dałoby pełniejszy obraz sytuacji nie jest jednak wymagane zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili przegląd systematyczny w 3 etapach:

- 1) Na podstawie wstępnego wyszukiwania danych klinicznych w ramach analizy problemu decyzyjnego stwierdzono, iż dane dla grupy chorych na RES RRMS są bardzo ograniczone, a chorzy ci stanowią małą liczną grupę spośród wszystkich chorych na RRMS. Chorzy na RES RRMS analizowani są jako podgrupa w badaniach przeprowadzanych wśród chorych na RRMS. Dlatego też przyjęto, iż I etap przeglądu systematycznego zostanie przeprowadzony dla obu wskazań wspólnie. Uwzględniano przeglądy dla populacji chorych z SOT RRMS (w obrębie której mogła być uwzględniona populacja RES RRMS) jak i dla populacji chorych z RES RRMS.
- 2) W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia). Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych. Strategia wyszukiwania w bazach została zastosowana jednorazowo, czyli wspólnie dla populacji SOT RRMS oraz RES RRMS, jednakże selekcję abstraktów i pełnych tekstów przeprowadzono odrębnie. Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLWMIPIB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej. W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu SOT RRMS oraz RES RRMS, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do leku. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających wykonanie ewentualnego pośredniego porównania ocenianej interwencji z pozostałymi komparatorami, dla których nie odnaleziono badań do porównań bezpośrednich. Szukano także badań, w których przedstawione jest długoterminowe działanie fingolimodu niezależnie od ich metodyki. Strategia wyszukiwania umożliwiała odnalezienie zarówno badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych.
- 3) Ponieważ w II etapie przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FIN z większością wybranych komparatorów, w III etapie przeglądu podjęto próbę wyszukania badań dla tych komparatorów. W przypadku populacji SOT RRMS możliwe było wykonanie porównania z BSC oraz fingolimodem stosowanym krótkoterminowo. Odnalezione badania randomizowane zostały przeprowadzone w 24-miesięcznym okresie obserwacji, wykonanie porównania pośredniego względem długoterminowego (≥ 60 -miesięcznego) stosowania komparatorów nie jest więc możliwe. Dlatego też celem kolejnego etapu przeglądu było odnalezienie badań dla wskazanych komparatorów, niezależnie od ich metodyki i wykonanie zestawienia badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badaniami z wynikami długoterminowymi dla FIN. W populacji RES RRMS badania odnaleziono w II etapie umożliwiły bezpośrednie porównanie FIN względem części z wybranych komparatorów (NAT, IFN beta), a także względem BSC. Porównanie względem BSC i IFN beta-1a i.m. wykonano na podstawie badań RCT, dlatego żeby dopełnić wyniki niniejszej analizy celem tego etapu dla tej populacji było odnalezienie badań randomizowanych pozwalających na wykonanie porównania pośredniego FIN względem pozostałych komparatorów. Należy podkreślić, że zestawienie wyników z pojedynczych ramion lub badań jednoramiennych stanowiłoby źródło wyników o niższej jakości w stosunku do już odnalezionych danych w II etapie analizy dla populacji RES RRMS. Zgodnie z kryteriami włączenia, nie poszukiwano danych z badań jednoramiennych w celu wykonania zestawienia

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań uwzględnione w II etapie przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – etap II, bazy główne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
SOT RRMS			
Populacja	Dorośli chorzy na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, interferonem beta lub peginterferonem beta-1a.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS.	Populacja zgodna z wnioskowaną.
Interwencja	Fingolimod w postaci kapsułek twardych, stosowany doustnie w monoterapii w dawce 0,5 mg raz na dobę (zgodnie z ChPL Gilenya). Komentarz: Do analizy włączano także badania, w których chorym zmieniano dawkę leku w trakcie leczenia, ale ostatecznie przyjmowali oni zalecaną dawkę 0,5 mg raz na dobę.	Inna niż wymieniona, np. fingolimod w dawce 1,25 mg raz na dobę.	Interwencja zgodna z wnioskowaną.
Komparatory	Fumaran dimetylu w postaci kapsułek dojelitowych, stosowany doustnie, początkowo 120 mg 2 razy na dobę, po 7 dniach 240 mg 2 razy na dobę (zgodnie z ChPL Tecfidera).	Inne niż wymienione	Komparatory zdefiniowane poprawnie, zgodnie z aktualną na dzień składania wniosku refundacyjnego sytuacją refundacyjną. Należy dodać, że od 1 maja 2017 r. oprócz leków uwzględnionych przez wnioskodawcę refundowane są dodatkowo teryflunomid oraz alemtuzumab, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.
	Interferon beta-1a w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 30 µg i.m. raz w tygodniu (zgodnie z ChPL Avonex) lub 44 µg s.c. 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Rebif).		
	Interferon beta-1b w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dawce 250 µg s.c. co drugi dzień (zgodnie z ChPL Betaferon lub Extavia).		
	Peginterferon beta-1a w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, początkowo 63 µg s.c., następnie 94 µg s.c., ostatecznie 125 µg s.c. co 14 dni (zgodnie z ChPL Plegridy).		
	Octan glatirameru w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 20 mg s.c. raz na dobę (zgodnie z ChPL Copaxone lub Remurel) lub 40 mg 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Copaxone) w odstępach co najmniej 48 godzin.		
	BSC definiowane jako terapia niemodyfikująca przebiegu choroby (zdefiniowane na podstawie badania ankietowego)		
	Brak dla badań jednoramiennych		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • zgony; • rzuty choroby; • progresja choroby; • ocena ognisk demielinizacyjnych; • ocena w skali EDSS; • ocena w skali MSFC; • profil bezpieczeństwa. Komentarz: Spośród powyższych punktów końcowych, w przypadku badań włączanych do przeprowadzenia porównań pośrednich lub zestawień uwzględniano tylko te punkty końcowe, które umożliwiają wykonanie takich porównań.	Niezgodne z założonymi.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną bezpośrednio porównujące interwencję z wybranymi komparatorami (ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranego komparatora).</p> <p>Badania eksperymentalne lub obserwacyjne jednoramienne oceniające opiniowaną interwencję, także jednoramienne przedłużenia badań z grupą kontrolną (ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p> <p>Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z dowolnym komparatorem z okresem obserwacji ≥ 60 mies., w celu uwzględnienia ramienia dotyczącego fingolimodu (długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu).</p> <p>Komentarz:</p> <p>w przypadku braku badań randomizowanych bezpośrednio porównujących fingolimod względem komparatora, włączano badania randomizowane, porównujące fingolimod z dowolnym komparatorem (w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).</p> <p>Badania przeprowadzone na co najmniej 100 chorych przyjmujących oceniany lek.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Przedstawiane dotychczas dowody naukowe świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie fingolimodu (badania kliniczne ujęte w ChPL Gilenya) zostały uzyskane z udziałem licznych grup chorych.</p> <p>Badania z okresem obserwacji wynoszącym co najmniej 24 miesiące.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Fingolimod jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego trwającego 60 miesięcy, jednak najwyższej jakości dowody naukowe, na podstawie których została podjęta pozytywna decyzja refundacyjna zostały przedstawione w czasie 24 miesięcy.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	-
	Publ kacje w języku polskim i angielskim.	Publikacje w innych językach.	-
RES RRMS			
Populacja	Dorośli chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać 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.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS.	Populacja zgodna z wnioskowaną.
Interwencja	Fingolimod stosowany doustnie w monoterapii w dawce 0,5 mg, raz na dobę. Komentarz: Dopuszczano także włączenie publikacji, w których dawka FIN nie była podana.	Inna niż wymieniona.	Interwencja zgodna z wnioskowaną.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	Natalizumab w dawce 300 mg, podawany zgodnie z ChPL Tysabri oraz Programem lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” (ICD-10 G 35): <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV (JCV-); chorzy, u których terapia trwa <5 lat. 	Niezgodne z założonymi	Komparatory zdefiniowane poprawnie, zgodnie z aktualną na dzień składania wniosku refundacyjnego sytuacją refundacyjną. Należy dodać, że od 1 maja 2017 r. oprócz leków uwzględnionych przez wnioskodawcę refundowane są dodatkowo teryflunomid oraz alemtuzumab, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.
	Fumaran dimetylu w postaci twardych kapsułek dojelitowych, stosowany doustnie, początkowo 120 mg, 2 razy na dobę, po 7 dniach 240 mg, 2 razy na dobę (zgodnie z ChPL Tecfidera)		
	Interferon beta-1a w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 30 µg i.m. raz w tygodniu (zgodnie z ChPL Avonex) lub 44 µg s.c. 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Rebif)		
	Peginterferon beta-1a w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, początkowo 63 µg s.c., następnie 94 µg s.c., ostatecznie 125 µg s.c. co 14 dni (zgodnie z ChPL Plegridy)		
	Octan glatirameru w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 20 mg s.c. raz na dobę (zgodnie z ChPL Copaxone lub Remurel) lub 40 mg 3 razy w tygodniu (zgodnie z ChPL Copaxone) w odstępach co najmniej 48 godzin		
	BSC, definiowane jako terapia niemodyfikująca przebiegu choroby (zdefiniowane na podstawie badania ankietowego).		
	Dowolny, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących fingolimod z komparatorem. Włączano badania z dowolnym komparatorem, a podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie		
	Brak (badania jednoramienne) w przypadku braku badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących fingolimod z żadnym z wybranych komparatorów.		
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgony; rzuty choroby; progresja choroby; ocena ognisk demielinizacyjnych; ocena w skali EDSS; ocena w skali MSFC; profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz:</p> <p>Z uwagi na małe prawdopodobieństwo odnalezienia wyników do oceny profilu bezpieczeństwa w populacji chorych na RES RRMS, postanowiono włączać do analizy dane dotyczące profilu bezpieczeństwa dla szerszej populacji chorych – chorzy wcześniej nieleczeni (I linia).</p>	Niezgodne z założonymi.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranego komparatora).</p> <p>Komentarz:</p> <p>w przypadku braku badań eksperymentalnych bezpośrednio porównujących fingolimod względem komparatora, włączano badania randomizowane, porównujące fingolimod z dowolnym komparatorem (w celu przeprowadzenia porównania pośredniego).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranych komparatorów).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	-
	<p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych przyjmujących oceniany lek.</p> <p>Materiały konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań dla fingolimodu włączonych do analizy.</p>	Badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych w grupie.	
	Publ kacje w języku polskim i angielskim.	Publikacje w innych językach.	

Szczegółowe informacje dotyczące przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 3. „Przegląd systematyczny”.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library). Jako datę wyszukiwania etapu I i II podano 17.01.2017 r., natomiast jako datę III etapu wyszukiwania podano 21.12.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych, wątpliwości Agencji budzi jedynie fakt, że III etap wyszukiwania został wykonany przed etapem I i II (odpowiednio 21.12.2016 r. i 17.01.2017 r.).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews) z zastosowaniem haseł dotyczących populacji chorych na stwardnienie rozsiane oraz ocenianej substancji czynnej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.10.2017 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

- dla populacji SOT włączono jedenaście badań. W ocenie działania fingolimodu wykorzystano sześć badań: dwa z nich to badania randomizowane podwójnie zaślepione (FREEDOMS i FREEDOMS II), trzy to przedłużenia badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych (przedłużenie badania FREEDOMS, LONGTERMS oraz TRANSFORMS). Włączono również jedno badanie dotyczące bezpieczeństwa będące zintegrowaną analizą badań prospektywnych (Kappos 2014), które wykorzystano do uzupełnienia danych z badania FREEDOMS jak i do oceny długoterminowego bezpieczeństwa fingolimodu. W analizie terapii alternatywnych dla fingolimodu wykorzystano pięć badań: przedłużenie badania randomizowanego podwójnie zaślepionego (Johnson 2003/Ford 2006), jedno badanie obserwacyjne, retrospektywne bez grupy kontrolnej (XPERIENCIA-5), jedno obserwacyjne, retrospektywne z grupą kontrolną (Izquierdo 2015), jedno badanie obserwacyjne, prospektywne z grupą kontrolną (Rio 2005) oraz jedno badanie obserwacyjne, prospektywne bez grupy kontrolnej (Sindic 2005). Grupy kontrolne w tych badaniach nie były uwzględniane w analizie, gdyż nie spełniają kryteriów włączenia. W badaniach: FREEDOMS oraz FREEDOMS II porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem BSC. W badaniu LONGTERMS analizowano długoterminową skuteczność fingolimodu. Z kolei

w przedłużeniach do badań FREEDOMS i TRANSFORMS oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii. W badaniu Kappos 2014 oceniano profil bezpieczeństwa fingolimodu. W pozostałych badaniach włączonych do analizy oceniono skuteczność terapii stanowiących alternatywę dla FIN. W badaniach XPERIENCIA-5, Johnson 2003 / Ford 2006 oraz Sindic 2005 oceniano długoterminową skuteczność octanu glatirameru, w badaniu Izquierdo 2015 porównano skuteczność GA względem innych terapii stosowanych w RRMS, natomiast w badaniu Rio 2005 oceniano skuteczność interferonów beta (różne interferony były analizowane łącznie).

- dla populacji RES włączono cztery badania. Trzy z nich są badaniami randomizowanymi podwójnie zaślepienymi (FREEDOMS, TRANSFORMS oraz AFFIRM), natomiast badanie Prosperini 2016 to badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloramienne. W badaniach FREEDOMS i TRANSFORMS porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem odpowiednio: placebo i interferonu beta-1a. W badaniu Prosperini 2016 w przypadku grupy chorych z populacji RES RRMS porównywano skuteczność fingolimodu względem natalizumabu lub interferonu beta (IFN beta-1a lub IFN beta-1b). Z tego badania, z uwagi na przyjęte kryteria włączenia do analizy, nie włączono grupy, w której uczestniczyli chorzy z RRMS (nie RES). W badaniu AFFIRM oceniano skuteczność natalizumabu względem placebo/BSC (posłużyło ono do wykonania porównania pośredniego skuteczności FIN vs NAT, wspólną referencją stanowiło BSC).

W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dla porównania fingolimodu z BSC, szczegółowe wyniki tych badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>FREEDOMS (Kappos 2014, Kremenchtzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, EMA 2015, abstrakt konferencyjny Radue 2012a, abstrakt konferencyjny + poster Havrdova 2011, Kappos 2015 oraz Materiały od Zamawiającego) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Badanie wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. <u>Typ hipotezy:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące <u>Interwencja:</u> Grupa A: FIN 0,5 mg/dz. p.o. Grupa B: FIN 1,25 mg/dz. p.o. Grupa C: PLC <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 425 (w tym 48 z RES) Grupa B: 429 Grupa C: 418 (w tym 37 z RES) Dodatkowo w badaniu była grupa otrzymująca fingolimod 1,25 mg raz na dobę, p.o. (grupa nieuwzględniona w analizie z uwagi na niespełnianie kryterium interwencji).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥18-55 r.ż.; RRMS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2005 roku; ≥1 rzut choroby w czasie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat; stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0-5,5; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> postać stwardnienia rozsianego inna niż RRMS; rzut choroby w czasie 30 dni przed randomizacją; terapia kortykosteroidami układowymi lub hormonem adrenokortykotropowym w czasie 30 dni przed randomizacją; stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru w czasie 3 miesięcy przed randomizacją lub innych wcześniejszych terapii w czasie 6 miesięcy przed randomizacją; aktywne zakażenie; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość rzutów (definiowana jako liczba potwierdzonych rzutów na rok); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia pierwszego rzutu; zmiana punktacji w skalach EDSS i MSFC; czas do progresji niesprawności potwierdzonej po 3 lub 6 miesiącach; skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 3 lub 6 miesięcy progresji niesprawności; średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd; liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych; profil bezpieczeństwa.
<p>FREEDOMS II (Calabresi 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe <u>Typ hipotezy:</u> superiority <u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące <u>Interwencja:</u> Grupa A: FIN 0,5 mg/dz. p.o.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥18-55 r.ż.; RRMS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonald'a z 2005 roku; ≥1 rzut choroby w czasie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> roczna częstość rzutów <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia rzutu choroby; występowanie rzutów choroby; zmiany w obrazie MRI; zmiana objętości mózgu;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa B: PLC <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 358 Grupa B: 355</p> <p>Dodatkowo w badaniu była grupa otrzymująca fingolimod 1,25 mg raz na dobę, p.o. (grupa nieuwzględniona w analizie z uwagi na niespełnianie kryterium interwencji).</p>	<ul style="list-style-type: none"> stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,5; brak rzutu choroby lub terapii GKS w czasie 30 dni przed randomizacją; chorzy wcześniej leczeni lub nieleczeni, jednak w przypadku chorych wcześniej leczonych wymagane było zakończenie poprzedniej terapii IFN beta lub GA co najmniej 3 miesiące przed randomizacją, terapia NAT powinna być zakończona co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotna choroba układowa; immunosupresja wywołana chorobą lub leczeniem; aktywne zakażenie, obrzęk płamki żółtej, cukrzyca, choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem skutecznie leczonych raków podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry), specyficzna choroba sercowa, płuc lub wątroby. 	<ul style="list-style-type: none"> progresja choroby; ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS i MSFC; profil bezpieczeństwa.
<p>AFFIRM (Kappos 2013, AWA 2016, Hutchinson 2009, Polman 2006)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals;</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, potrójnie zaślepienie.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A: NAT 300 mg/dz. i.v. Grupa B: PLC</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 627 (w tym 148 z RES) Grupa B: 315 (w tym 61 z RES)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥18-50 r.ż.; RRMS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku; stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0,0-5,0; zmiany związane z rozwojem SM stwierdzone w czasie badania MRI; ≥1 potwierdzony w dokumentacji medycznej rzut choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> postać stwardnienia rozsianego inna niż RRMS (PPMS, PRMS, SPMS); rzut choroby w czasie 50 dni przed podaniem pierwszej dawki leku badanego; stosowanie cyklofosfamid lub mitoksantronu w czasie ostatniego roku; stosowanie interferonu beta, octanu glatirameru, cyklosporyny, azatiopryny, metotreksatu, podawanych dożylnie immunoglobulin lub innych leków modyfikujących przebieg choroby w czasie ostatnich 6 miesięcy; stosowanie interferonu beta i/lub octanu glatirameru innych leków modyfikujących przebieg choroby dłużej niż 6 miesięcy. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość rzutów skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji niesprawności; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd; liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych; liczba pacjentów bez rzutów choroby; czas do progresji niesprawności mierzonej w skali MSFC; profil bezpieczeństwa.
<p>TRANSFORMS</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek chorych 18-55 lat; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> roczna częstość rzutów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>(Cohen 2010, Cohen 2013, Cohen 2016, Khatri 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma;</p>	<p>wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, podwójnie maskowane, z grupą kontrolną.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy (faza RCT), do 54 mies.(faza przedłużona)</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A: FIN 0,5 mg/dz. p.o. Grupa B: INF beta-1a i.m. 30 µg raz na tydzień Grupa C: FIN 1,25 mg/dz. p.o.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 431 (w tym 27 z RES) Grupa B: 435 (w tym 30 z RES) Grupa C: 426 (RES: b/d)</p>	<p>• RRMS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2005 roku;</p> <p>• ≥1 rzut choroby w czasie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat;</p> <p>• stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,5.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>• rzut choroby lub terapii GKS czasie 30 dni przed randomizacją (poprzednia terapia IFN beta lub GA nie była kryterium wykluczenia);</p> <p>• klinicznie istotna choroba układowa;</p> <p>• immunosupresja wywołana chorobą lub leczeniem;</p> <p>• aktywne zakażenie, obrzęk płamki żółtej.</p>	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w obrazie MRI; • zmiana objętości mózgu; • progresja choroby; • profil bezpieczeństwa.
<p>LONGTERMS (Montalban 2015, Kappos 2006)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma;</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> ponad 84 miesiące</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A: FIN 0,5 mg/dz. p.o. Grupa B: FIN 1,25 mg/dz. p.o. Grupa C: PLC</p> <p>po 60. miesiącu wszyscy chorzy przyjmowali FIN w dawce 0,5 mg raz na dobę, p.o</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 92 (ITT) (w tym 12 z SPMS) Grupa B: 93 (ITT) (w tym 10 z SPMS) Grupa C: 92 (ITT) (w tym 9 z SPMS)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18-60 r.ż.; • nawracająca postać MS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku; • stan niesprawności wg skali EDSS: 0-6; • stabilizacja neurologiczna; • brak rzutu choroby w czasie 30 dni przed fazą przesiewową, podczas fazy przesiewowej oraz w fazie początkowej badania; • oraz co najmniej 1 z poniższych: ≥1 rzut choroby w czasie ostatniego roku; ≥ 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat; ≥1 zmiana oznaczana Gd w obrazie MRI podczas fazy przesiewowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie GKS w czasie 30 dni poprzedzających badanie; • terapia immunomodulująca w czasie ostatnich 3 miesięcy; • terapia immunosupresyjna w czasie ostatnich 6 miesięcy (np. azatiopryna, metotreksat), w czasie ostatnich 12 miesięcy (np. cyklofosfamid) lub w czasie ostatnich 24 miesięcy (np. mitoksantron lub kladrybina); • choroba serca, która może zwiększać ryzyko obniżenia tętna; • liczba białych krwinek <3500/mm³; • liczba limfocytów <800/mm³. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • roczna częstość rzutów <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie rzutów choroby; • zmiany w obrazie MRI; • zmiana objętości mózgu; • progresja choroby; • profil bezpieczeństwa.
<p>Prosperini 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, wieloramienne, porejestacyjne, wieloośrodkowe.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia (RES):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy na RRMS; • brak wcześniejszego leczenia DMT; 	<ul style="list-style-type: none"> • NEDA-3; • występowanie rzutów choroby; • progresja choroby (postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<u>Interwencja (RES):</u> Grupa A: FIN Grupa B: NAT Grupa C: INF beta <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 63 Grupa B: 60 Grupa C: 93	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rzutów w ciągu ostatniego roku; • jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub rdzenia kręgowego; • terapia NAT, FIN, IFN beta-1a lub IFN beta-1b. <u>Kryteria wykluczenia (RES):</u> brak	redukcja niesprawności potwierdzona po 6 miesiącach na podstawie EDSS); <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w obrazie MRI (pojawienie się ≥ 1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych)

Szczegółowy opis badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 8.7. „Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy” AKL wnioskodawcy. Przeglądy systematyczne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 8.5. „Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy” AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniono według zaleceń GRADE. Dodatkowo w AWA przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy wg zaleceń Cochrane.

GRADE - SOT RRMS

Jakość dowodów naukowych pochodzących z badań FREEDOMS i FREEDOMS II została oceniona jako wysoka. Są to badania randomizowane, podwójnie zaślepione z dużą i reprezentatywną grupą chorych. Nie stwierdzono błędów związanych z kwalifikacją chorych do badań, a utrata chorych była dokładnie raportowana i stosunkowo niewielka. W związku z powyższym nie było podstaw do obniżenia oceny w skali GRADE.

Z kolei jakość dowodów pochodzących z badań dla fingolimodu przeprowadzonych w dłuższym niż 24 miesiące okresie obserwacji oceniono jako średnią. Chorzy uczestniczący w badaniu FREEDOMS przyjmowali FIN 0,5 mg, 1,25 mg lub PLC. Natomiast podczas przedłużenia chorzy z grupy PLC zostali ponownie poddani randomizacji i ostatecznie przyjmowali FIN w dawce 0,5 mg lub 1,25 mg. Podobnie, w badaniu TRANSFORMS, w którym stosowano FIN 0,5 mg, 1,25 mg oraz IFN beta-1a i.m., podczas przedłużenia osoby przyjmujące interferon zostały ponownie randomizowane do grup IFN 0,5 mg lub 1,25 mg. Ostatecznie, z przedłużeń tych badań uwzględniono tylko te grupy chorych, które finalnie przyjmowały FIN 0,5 mg. Z kolei w badaniu LONGTERMS wszyscy chorzy ostatecznie przyjmowali FIN w dawce 0,5 mg, nie wydzielano więc żadnych grup. Należy mieć jednak na względzie fakt, że chorzy ci poprzednio przyjmowali FIN w różnych dawkach lub PLC. W badaniu Kappos 2014 (wykorzystanym jedynie w ocenie bezpieczeństwa), podobnie jak w przypadku badania LONGTERMS, wszyscy chorzy ostatecznie otrzymywali FIN w dawce 0,5 mg, jednak wcześniej mogli przyjmować FIN w innych dawkach, PLC lub IFN beta-1a i.m. Zmiany terapii lub tylko dawek leków mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki, podobnie jak uwzględnienie w wynikach tylko pojedynczych grup chorych, dlatego zdecydowano o obniżeniu oceny jakości dowodów naukowych pochodzących z tych badań do oceny średniej. Na potrzeby niniejszej analizy dokonano zestawienia danych pochodzących z pojedynczych grup chorych, co skutkuje koniecznością obniżenia oceny jakości danych o kolejny punkt, czyli do oceny niskiej.

Jakość danych pochodzących z badań dla octanu glatirameru (publikacje: Izquierdo 2015, Arnal-Garcia 2014, Sindic 2005 oraz Ford 2006 wraz z Johnson 2003) i interferonu beta-1b (publikacja Rio 2005) w większości oceniono jako niską. Wszystkie badania (z wyjątkiem Ford 2006 wraz z publikacją Johnson 2003) są obserwacyjne, więc zgodnie z zaleceniami GRADE jakość danych z nich pochodząca została oceniona jako niska. Natomiast w publikacjach Ford 2006 i Johnson 2003 przedstawiono dane dla przedłużenia badania randomizowanego, jakość danych z tego badania oceniono więc jako średnią. Niniejsza analiza miała na celu porównanie FIN względem wskazanych komparatorów, dlatego dokonano zestawienia danych z pojedynczych grup chorych uczestniczących w tych badaniach. Jakość danych z takiego zestawienia należy ocenić jako bardzo niską, ze względu na fakt, iż jakość danych z większości tych badań oceniono jako niską, a także ze względu na fakt, iż w istocie wykonano zestawienie danych pochodzących z badań o bardzo różnej metodyce (obserwacyjne oraz przedłużenia badań eksperymentalnych).

GRADE - RES RRMS

W metodyce badań eksperymentalnych: FREEDOMS, TRANSFORMS oraz AFFIRM nie odnaleziono poważnych ograniczeń, które rzutowałyby na jakość danych. Badania te były randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, ze stosunkowo wysoką liczebnością grup. Nie odnotowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania, a utrata chorych była dokładnie raportowana, w związku z czym jakość danych z powyższych badań należy uznać za wysoką.

Jakość wyników dla podgrupy RES RRMS oceniono jako średnią, ponieważ w ramach oceny skuteczności analizowano wyniki wyłącznie dla podgrupy chorych RES RRMS, a w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa wyniki dla podgrupy chorych otrzymujących FIN w ramach I linii leczenia, natomiast moc testu statystycznego określono dla wszystkich chorych z badania.

Ponadto, zgodnie z zaleceniami GRADE w przypadku, gdy prezentowane wyniki nie pochodzą z porównania bezpośredniego, ich jakość powinna zostać obniżona po rozważeniu w jakim stopniu uzyskane wyniki obciążone są ryzykiem błędu systematycznego. Mając na uwadze wszystkie ograniczenia badań włączonych do pośredniego porównania skuteczności FIN oraz NAT, uznano, że jakość wyników dla wykonanego porównania pośredniego należy ocenić jako niską.

Jakość badania Prosperini 2016 oceniono jako niską, ze względu na metodykę badania (badanie obserwacyjne). Dodatkowo z uwagi na rozbieżności danych w publikacji, jakość danych została obniżona do bardzo niskiej. W publikacji tej podano sprzeczne dane (różniące się odsetki w tabelach i rycinach) dotyczące występowania rzutów choroby, liczby chorych z postępem niesprawności oraz występowania zmian w obrazie MRI (FIN vs IFN beta), a także w liczbie chorych z postępem niesprawności (FIN vs NAT).

Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy populacji SOT wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>FREEDOMS II</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Szczegółowy opis prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. Należy jednak zaznaczyć, że analizowane grupy chorych różniły się między sobą pod względem wartości początkowych w MSFC (różnica istotna statystycznie).	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Brak opisu metody przydziału do grup, nie odnotowano jednak istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem wartości początkowych	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja centralna	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji.	<ul style="list-style-type: none"> Ocena ryzyka błędu jest utrudniona
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Badanie podwójnie zaślepienie ze szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Przydziału do grup nie znali: personel zbierający wyniki, osoba oceniająca wyniki i zespół monitorujący bezpieczeństwo.</p> <p>PROGRESJA CHOROBY: Ocena w skali EDSS została przeprowadzona przez niezależnego lekarza neurologa, natomiast inny niezależny lekarz prowadził monitorowanie chorych przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki leku.</p> <p>ZMIANY W OBRAZIE MRI: Wyniki badania MRI oceniali lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA: Dane dotyczące bezpieczeństwa i pełnego profilu korzyści i zagrożeń związanych z lekiem oceniał niezależny zespół.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	<p>Przydziału do grup nie znali: niezależny personel zbierający wyniki, osoba podająca pierwszą dawkę oraz cały personel firmy Novartis.</p> <p>RZUTY I PROGRESJA CHOROBY: Ocena skuteczności leczenia (jak np. potwierdzenie rzutu choroby, ocena w skali EDSS, czy w kwestionariuszu MSFC) została przeprowadzona przez niezależnego lekarza specjalistę.</p> <p>ZMIANY W OBRAZIE MRI: Wyniki badania MRI oceniali niezależni lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu

Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Należy jednak zauważyć, że nie była równomierna między grupami (znacznie więcej chorych utracono w grupie PLC). Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane lub niezadowolająca skuteczność terapii).	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Utrata chorych z badania została przedstawiona i oceniono ją jako umiarkowaną. Trzeba jednak podkreślić, że była równomiernie rozłożona między grupami. Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane lub niezadowolająca skuteczność terapii).	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)				
Wybiórcze raportowanie	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT włączonych do analizy populacji RES wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>TRANSFORMS</i>		<i>AFFIRM</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. selection bias)						
Losowy przydział do grup (ang. random sequence generation)	Szczegółowy opis prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. Brak istotnych statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem wartości początkowych.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Szczegółowy opis prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. Nie przedstawiono jednak danych demograficznych dla chorych z RES RRMS, a stratyfikacja przeprowadzona była tylko względem ośrodka. Analiza populacji RES wykonana została post-hoc co ma wpływ na utratę randomizacji	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu 	Szczegółowy opis prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. Nie przedstawiono jednak wystarczających danych demograficznych umożliwiających ocenę prawidłowości przydziału do grup dla chorych z RES RRMS, a stratyfikacja przeprowadzona była tylko względem ośrodka.	<ul style="list-style-type: none"> Ocena ryzyka jest utrudniona
Utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment)	Randomizacja centralna. Brak jednak informacji o stratyfikacji względem chorych z RES RRMS. Należy jednak podkreślić, że nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem wartości początkowych.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Randomizacja centralna. Brak jednak informacji o stratyfikacji względem chorych z RES RRMS, co może obniżyć szanse na prawidłową alokację tych chorych do analizowanych terapii..	<ul style="list-style-type: none"> Ocena ryzyka błędu jest utrudniona 	Brak opisu metody ukrycia kodu randomizacji. Brak też informacji o stratyfikacji względem chorych z RES RRMS, co może obniżyć szanse na prawidłową alokację.	<ul style="list-style-type: none"> Ocena ryzyka błędu jest utrudniona
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. performance bias)						
Zaślepienie uczestników badania	Badanie podwójnie zaślepienie ze	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Badanie podwójnie zaślepienie ze	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Badanie podwójnie zaślepienie ze	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>TRANSFORMS</i>		<i>AFFIRM</i>	
oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.		szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.		szczegółowym opisem zaślepienia uczestników badania oraz badaczy.	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Zaślepieno: personel zbierający wyn ki, osoba oceniająca wyniki i zespół monitorujący bezpieczeństwo.</p> <p><u>PROGRESJA CHOROBY:</u></p> <p>Ocena w skali EDSS przeprowadzona przez niezależnego lekarza neurologa, natomiast inny niezależny lekarz prowadził monitorowanie chorych przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki leku.</p> <p><u>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</u></p> <p>Wyniki badania MRI oceniali lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p> <p><u>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</u></p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa i pełnego profilu korzyści i zagrożeń związanych z lekiem oceniał niezależny zespół.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	<p>Przydziału do grup oraz poziomu leukocytów we krwi nie znali: personel badawczy, lekarze oceniający wyniki, członkowie komitetu nadzorującego, ani statystycy analizujący badanie.</p> <p><u>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</u></p> <p>Wyn ki badania MRI oceniali lekarze radiolodzy, którzy nie znali przydziału chorych do grup.</p> <p><u>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</u></p> <p>Osoby zatrudnione przez sponsora, monitorowały dane dotyczące bezpieczeństwa pierwszej dawki niezależnie od personelu badawczego. Ogólne bezpieczeństwo w badaniu ocenila niezależna komisja monitorująca dane i bezpieczeństwo terapii.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	<p>Przydziału do grup nie znali: personel, personel z firmy sponsorującej badanie zaangażowany w prowadzenie badania oraz zespół badawczy.</p> <p><u>PROGRESJA CHOROBY:</u></p> <p>Lekarze neurologdy kontaktowali się z chorymi wyłącznie w czasie przeprowadzania obiektywnej oceny w skali EDSS i oceny neurologicznej.</p> <p><u>ZMIANY W OBRAZIE MRI:</u></p> <p>Osoby oceniające wyniki badania MRI nie znały przydziału chorych do grup.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>FREEDOMS</i>		<i>TRANSFORMS</i>		<i>AFFIRM</i>	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Należy jednak zauważyć, że nie była równomierna między grupami (znacznie więcej chorych utracono w grupie PLC). Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane lub niezadowolająca skuteczność terapii).	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Nie odnotowano większych różnic między analizowanymi grupami pod względem utraty. Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane lub niezadowolająca skuteczność terapii). Nie przedstawiono jednak informacji o utracie chorych oddzielnie w populacji RES RRMS.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Utrata chorych z badania została przedstawiona i nie była znaczna. Nie odnotowano większych różnic między analizowanymi grupami pod względem utraty. Powody utraty chorych mogą korelować z ocenianymi punktami końcowymi (zdarzenia niepożądane). Nie przedstawiono jednak informacji o utracie chorych oddzielnie w populacji RES RRMS.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)						
Wybiórcze raportowanie	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu 	Punkty końcowe raportowano prawidłowo.	<ul style="list-style-type: none"> Niskie ryzyko błędu

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili łącznie ograniczenia analizy (bez podziału na ocenę jakości badań i ocenę syntezy wyników), ograniczenia te przedstawiono poniżej w rozdziale 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- dla porównania FIN vs INF beta w populacji RES wykorzystano dane z badania RCT TRANSFORMS, w którym populacja RES stanowi jedynie około 6,5% pacjentów włączonych do badania (uwzględniając grupy INF oraz FIN 0,5 mg), dodatkowo analiza podgrup została wykonana post-hoc, co ma wpływ na zaburzenie (utrata) randomizacji, a zatem wyniki z tego badania w odniesieniu do populacji RES obciążone są dużą niepewnością;
- brak jest badań pozwalających na porównanie (bezpośrednie lub pośrednie) stosowania fingolimodu powyżej 60 miesięcy z komparatorami w populacji SOT, odnalezione dane pozwalają jedynie na zestawienie wyników, które należy interpretować z dużą ostrożnością;
- Podstawowe źródło danych dla porównania FIN vs INF beta oraz FIN vs NAT stanowi badanie obserwacyjne Prosperini 2016.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy prezentowali wyniki dla zmiennych ciągłych w formie średniej różnicy (MD), natomiast dla zmiennych dychotomicznych – w formie ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyka (RD). W wyniku braku randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących FIN z NAT w populacji RES, porównanie obu interwencji wykonano na podstawie badania obserwacyjnego Prosperini 2016 oraz dodatkowo metodą pośrednią przez wspólny komparator jakim było placebo. Również porównanie FIN vs INF beta w populacji RES oparto głównie na obserwacyjnym badaniu Prosperini 2016, dodatkowo dla kilku punktów końcowych przedstawiono wyniki z randomizowanego badania TRANSFORMS, w którym populacja RES stanowiła jedynie niewielki odsetek włączonych pacjentów, a analiza wyników dla tej podgrupy wykonana została post-hoc. Dla populacji SOT nie przedstawiono porównania fingolimodu z komparatorami, a jedynie zestawiono wyniki odnalezionych badań, dodatkowo ze względu na rozbieżności w odnalezionych badaniach nie wykonano metaanalizy danych, zatem w populacji SOT nie przeprowadzono syntezy wyników. Podejście to, z powodu braku danych lepszej jakości, jest zgodne z aktualnie obowiązującymi w Polsce wytycznymi HTA, w związku z czym należy je uznać za poprawne.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Populacja SOT RRMS:

- porównanie krótkoterminowego i długoterminowego działania fingolimodu wykonano zestawiając dane dla 24-miesięcznego okresu obserwacji z najdłuższymi danymi dostępnymi dla fingolimodu (>84 miesiące), podczas gdy najwierniej odzwierciedlającym obecną praktykę kliniczną z zastosowaniem FIN byłoby porównanie danych dla 60-miesięcznego okresu obserwacji z dłuższym (wnioskowanym) okresem obserwacji, czyli dopóki leczenie jest skuteczne, ponadto zestawienie pojedynczych ramion z badań należy traktować z ostrożnością;
- spośród wszystkich alternatywnych terapii modyfikujących przebieg choroby możliwe było zestawienie danych jedynie dla IFN beta-1b oraz GA, a jakość tych zestawień cechuje bardzo niska jakość;
- w badaniu FREEDOMS, około połowa chorych nie przyjmowała wcześniej leczenia przeciw RRMS, a dane dla podgrupy otrzymującej wcześniej takie leczenie nie są dostępne dla wszystkich punktów końcowych, z kolei w badaniu FREEDOMS II około 75% uczestniczących chorych otrzymywało wcześniej inną terapię – w badaniu tym nie wydzielono jednak takiej podgrupy, w badaniu Kappos 2015 niespełna połowa chorych przyjmowała uprzednio leczenie – nie wydzielano podgrup chorych, w badaniu Arnal-Garcia 2014 poniżej 30% chorych przyjmowało wcześniej terapię określone w kryteriach włączenia do niniejszej analizy;
- w części odnalezionych badań brakuje informacji o poprzednio przyjmowanym leczeniu, utrudnione jest więc określenie linii leczenia chorych;

- ze względu na różnice w populacjach chorych (np. odsetki chorych wcześniej nieleczonych) nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz wszystkich danych z badań FREEDOMS i FREEDOMS II;
- część danych wykorzystanych w analizie pochodzi z analiz post-hoc, należy więc traktować je z ostrożnością;
- 93,3% chorych w badaniu Izquierdo 2015 stanowili chorzy z RRMS, u pozostałych stwierdzono SPMS, z kolei w badaniu LONGTERMS u 89% chorych zdiagnozowano RRMS a u pozostałych SPMS, co może mieć wpływ na wyniki pochodzące z tych badań;
- w badaniach LONGTERMS i Kappos 2014 chorzy przez znaczną część okresu obserwacji przyjmowali fingolimod w wyższej dawce lub inne terapie, ostatecznie jednak wszyscy przyjmowali FIN w dawce zgodnej z kryteriami włączenia;
- w badaniach Izquierdo 2015, Arnal-Garcia 2014 i Rio 2005 nie podano dokładnych informacji o dawkowaniu i schemacie podawania badanego leku;
- w badaniu Rio 2005 różne interferony analizowane są łącznie, co może stanowić ograniczenie dla analizy, wyniki mogą być obciążone niepewnością;
- zestawienie długoterminowych danych z badań dla FIN i IFN beta-1b oraz GA należy traktować z ostrożnością ze względu na różnice w okresach obserwacji oraz metodyce badań;
- w części odnalezionych badań nie przedstawiono jasno definicji punktów końcowych, przez co zestawienia danych mogą być obciążone niepewnością, ponadto w przypadku niektórych punktów definicje nie są w pełni spójne;
- sposób prezentacji danych dotyczących bezpieczeństwa w długoterminowych badaniach dla IFN beta-1b i GA uniemożliwił porównanie profili bezpieczeństwa tych technologii względem FIN.

Populacja RES RRMS:

- nie odnaleziono przeglądów systematycznych, w których oceniano FIN w populacji RES RRMS;
- w ramach II etapu wyszukiwania, odnaleziono badania umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego skuteczności FIN wyłącznie względem PLC oraz IFN beta-1a i.m. (badania eksperymentalne) oraz FIN vs NAT i vs IFN beta (badanie obserwacyjne). Dlatego też podjęto próbę przeprowadzenia porównania pośredniego, które możliwe było dla FIN względem NAT (wspólną referencją stanowiło PLC). Należy pamiętać, iż wnioskowanie na jego podstawie może być związane z dużą niepewnością. Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wykonanie porównania bezpieczeństwa FIN względem wskazanych komparatorów w populacji RES RRMS;
- w ramach analizy bezpieczeństwa wykonanie porównania pośredniego FIN vs NAT w populacji RES RRMS nie było możliwe. Przyjęto zatem podejście zalecane przez AOTMiT, aby uwzględnić w analizie szerszą populację i przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla chorych w I linii leczenia. Ocena ta była możliwa jedynie w przypadku FIN vs IFN beta-1a i.m. oraz FIN vs PLC. Prezentacja wyników w ramach porównania pośredniego badań FREEDOMS oraz AFFIRM dotyczyłaby jedynie szerszej populacji chorych (tj. RRMS ogółem). Wiązałoby to się z bardzo dużymi ograniczeniami. Ponad 40% chorych w każdej z grup w badaniu FREEDOMS było wcześniej leczonych, z kolei w badaniu AFFIRM wcześniejsze leczenie stosowało ok. 10% chorych w każdej z grup. Dodatkowo, oba badania były zróżnicowane pod względem uczestnictwa chorych na RES RRMS (w badaniu FREEDOMS – 11,3% w grupie FIN oraz 8,9% w grupie PLC, w badaniu AFFIRM – 23,6% w grupie NAT oraz 19,4% w grupie PLC). Uwzględniając rozbieżności wskazane powyżej, w opinii autorów AKL wnioskodawcy, porównanie pośrednie nie byłoby miarodajne. Natomiast należy zaznaczyć, iż w analizie przedstawiono szeroką ocenę bezpieczeństwa fingolimodu względem PLC, a także ocenę bezpieczeństwa fingolimodu w wieloletnim horyzoncie czasowym (wyniki dla populacji SOT RRMS), a także uzupełniono dane na podstawie informacji odnalezionych w bazach dodatkowych;
- wszyscy chorzy w badaniach z populacji RES RRMS nie byli uprzednio leczeni, mimo że wnioskowana populacja nie definiuje linii leczenia. Rozszerzenie populacji w ramach oceny profilu bezpieczeństwa obejmowało również jedynie chorych leczonych w I linii. Podejście uznano za właściwe, uwzględniając fakt, iż FIN jest zalecany w tej populacji jako leczenie z wyboru w ramach I linii. Należy również podkreślić, że w czasie oceny analizy klinicznej natalizumabu (Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)” – AWA 2016) również przedstawiono wyniki

w populacji RES RRMS jedynie w I linii leczenia. Mimo tego ograniczenia, natalizumab otrzymał pozytywną rekomendację nieleżenie od linii leczenia, gdyż wskazywano na jego udokumentowaną skuteczność i innowacyjność;

- porównanie dla natalizumabu obejmowało wszystkich chorych na RES RRMS bez wyszczególnienia chorych JCV- (natalizumab stanowi natomiast komparator jedynie w tej subpopulacji chorych). Nie odnaleziono jednakże żadnych informacji, na podstawie których można by wnioskować jaki odsetek chorych stanowili chorzy JCV-. Niemniej jednak postanowiono przedstawić wyniki tego porównania ponieważ stanowią one najlepsze dostępne dane. Ponadto jak wykazano w analizie wykonanej dla NAT, skuteczność u chorych JCV+ i JCV- nie różni się;
- definicja postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach w badaniu FREEDOMS nieznacznie różniła się od definicji tego punktu końcowego w badaniu AFFIRM. Ponieważ różnice w sposobie definiowania nie były znaczne, a definicja przyjęta w badaniu FREEDOMS była bardziej konserwatywna niż ta w badaniu AFFIRM, zdecydowano o zestawieniu wyników dla tego punktu końcowego w ramach porównania pośredniego;
- w przypadku punktów końcowych liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd oraz liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych zestawiono ze sobą estymowane wyniki pochodzące z badania FREEDOMS i wyniki z badania AFFIRM, w którym dane nie były estymowane;
- część wyników przedstawiono na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych, a wyniki dla populacji RES RRMS były prezentowane w ramach analizy post-hoc, co ogranicza ich jakość. Ponadto, wykonanie porównania pośredniego FIN vs NAT dla ARR (roczna częstość rzutów) możliwe była wyłącznie z wykorzystaniem danych odnalezionych w dokumencie AWA 2016 dla NAT. Co więcej najbardziej poprawną metodą porównania ARR między badaniami powinno być porównanie współczynników RR. Niemniej jednak z powodu braku wystarczających danych z badania AFFIRM (dostępna jedynie wartość parametru MD z dokumentu AWA 2016), uznano, iż z pewnym ograniczeniem można wykorzystać parametr MD. Podejście to zostało uprzednio zaakceptowane przez AOTMiT (analiza dla natalizumabu z 2016 roku);
- w badaniu Prosperini 2016 zidentyfikowano niespójności odnoszące się do otrzymanych wyników. W ocenie punktów końcowych tj. NEDA-3 (FIN vs IFN beta) oraz redukcja niesprawności (FIN vs NAT), dane z publikacji wskazują na brak różnic istotnych klinicznie, przy uzyskaniu tych istotności w ramach obliczeń własnych analityków. Odwrotną niespójność zaobserwowano w ocenie postępu niesprawności (FIN vs IFN beta). Dodatkowo w publikacji tej podano sprzeczne dane (różniące się odsetki w tabelach i rycinach) dotyczące występowania rzutów choroby, liczby chorych z postępem niesprawności oraz występowania zmian w obrazie MRI (FIN vs IFN beta), a także w liczbie chorych z postępem niesprawności (FIN vs NAT);
- porównanie FIN względem IFN beta-1a i.m. w badaniu TRANSFORMS przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, przy czym badanie obserwacyjne dla FIN vs IFN beta obejmowało 2-krotnie dłuższy okres obserwacji (24 mies.). Stanowiło to pewne ograniczenie do porównania wyników z badania eksperymentalnego względem praktyki klinicznej, jednakże badanie obserwacyjne dla 24 miesięcy pozwoliło na wykazanie długookresowej skuteczności FIN w praktyce klinicznej. Ponadto, w badaniu obserwacyjnym w grupie kontrolnej oceniano łącznie IFN beta-1a s.c. z IFN beta-1b s.c. (w badaniu TRANSFORMS chorzy stosowali wyłącznie IFN beta-1a podawany domięśniowo);
- ocena homogeniczności badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim FIN vs NAT (badania FREEDOMS i AFFIRM) możliwa była jedynie na podstawie danych dla chorych ogółem uczestniczących w badaniu (nie odnaleziono danych demograficznych dla chorych z populacji RES RRMS z badania FREEDOMS);
- w badaniu Prosperini 2016 nie podano dokładnych informacji na temat dawkowania porównywanych interwencji – FIN oraz NAT. Niemniej jednak biorąc pod uwagę metodykę badania (badanie obserwacyjne przeprowadzone na chorych leczonych w ośrodkach klinicznych), a także zapis, iż dawkowanie tych leków było zgodne z włoskimi standardami terapeutycznymi z 2011 roku, uznano że najprawdopodobniej dawkowanie i sposób podawania leków był zgodny z praktyką kliniczną i nie odbiegał od zapisów w ChPL dla tych leków.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak badań z randomizacją porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną fingolimodu z komparatorami w populacji SOT w przypadku stosowania leczenia powyżej 60 mies.;
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego fingolimodu z komparatorami w populacji SOT

w przypadku stosowania leczenia powyżej 60 mies., przedstawiono jedynie zestawienie wyników pochodzących z odnalezionych badań, jednak ze względu na brak przeprowadzonego porównania zestawienie to nie jest wystarczające do wnioskowania o różnicach w efektywności klinicznej i wyniki należy traktować bardzo ostrożnie;

- wnioskowanie odnośnie populacji RES oparto głównie na badaniu obserwacyjnym (Prosperini 2016), które stanowi jedyne źródło danych dla porównania bezpośredniego FIN vs NAT, oraz podstawowe źródło danych dla porównania FIN vs INF beta. Dodatkowo dla porównania FIN vs INF beta wykorzystano dane z badania RCT TRANSFORMS, w którym populacja RES stanowi jedynie około 6,5% pacjentów włączonych do badania (uwzględniając grupy INF oraz FIN 0,5 mg), a analiza podgrup została wykonana post-hoc, co ma wpływ na zaburzenie (utrata) randomizacji, a zatem wyniki z tego badania obarczone są dużą niepewnością;
- porównanie pośrednie FIN vs NAT obarczone jest dużą niepewnością ze względu na heterogeniczność uwzględnionych badań (FREEDOMS i AFFIRM), dodatkowo część wyników uwzględnionych w porównaniu pośrednim FIN vs NAT pochodzi z abstraktów konferencyjnych, co obniża ich wiarygodność. Dodatkowo ze względu na niewielką populację pacjentów z RES RRMS, przeprowadzona przez wnioskodawcę synteza ilościowa (porównanie pośrednie) może nie posiadać wystarczającej mocy statystycznej aby wykazać różnice pomiędzy aktywnymi terapiami (fingolimod, natalizumab), nawet jeżeli takie istnieją.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja SOT RRMS

W przypadku populacji SOT RRMS wniosek refundacyjny dotyczy możliwości stosowania fingolimodu powyżej 60 miesięcy (fingolimod jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.46, lecz okres jego stosowania jest ograniczony do maksymalnie 60 miesięcy). W niniejszej AWA przedstawiono wyniki AKL wnioskodawcy odnoszące się do zestawienia stosowania fingolimodu w okresie 24 miesięcy vs fingolimod > 24 miesiące oraz fingolimod stosowany co najmniej 60 miesięcy vs octan glatirameru i interferon beta 1-b stosowane również ponad 60 miesięcy. Wyniki porównania z BSC przedstawiono szczegółowo w AKL wnioskodawcy (rozdział 3.10.1). Wszystkie wyniki dla populacji SOT stanowią jedynie zestawienie wyników badań, nie stanowią zatem podstawy do wnioskowania o różnicach pomiędzy porównywanymi technologiami.

FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.

Ocenę skuteczności FIN 24 mies. w porównaniu z FIN >24 mies. przedstawiono na podstawie zestawienia danych z badań *FREEDOMS* oraz *FREEDOMS II* z danymi z przedłużeń badań *FREEDOMS* (48 m-cy) i *TRANSFORMS* (54 mies.) oraz z danymi z badania *LONGTERMS* (>84 mies.).

Tabela 17. Roczna częstość rzutów (ARR)

ARR Współczynnik (95% CI)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=425) 0,18 (0,15; 0,22)								
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=358) 0,21 (0,17; 0,25)								
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=425) 0,19 (0,16; 0,22)								
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=429) 0,17 (b/d)								
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)								
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 0,18 (b/d)								
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84	

Roczna częstość rzutów choroby pozostaje na względnie stałym poziomie pomiędzy 24 (ARR = 0,18 (0,15; 0,22)) a 84 (ARR = 0,18 (b/d)) miesiącem obserwacji, co wskazuje na utrzymującą się przy długim stosowaniu skuteczność fingolimodu w tym zakresie.

Tabela 18. Prawdopodobieństwo braku rzutu choroby

Brak rzutu choroby Średnia % (95% CI)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=425)								
	70,4 (66,0; 74,8)								
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=266)								
	71,5 (66,6; 76,4)								
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=429)								
59 (b/d)									
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)									
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)									
55-66 (b/d)									
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84	

Szansa na niewystąpienie rzutu choroby zmniejsza się stopniowo w czasie, w 24 miesiącu prawdopodobieństwo braku rzutu choroby wyniosło 70,4% (66,0; 74,8), natomiast w 84 miesiącu prawdopodobieństwo to wyniosło 55-66% (b/d).

Tabela 19. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach

Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach % (95% CI)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i> , <i>EMA 2011</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=425)								
	87,5 (84,3; 90,7)								
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=266)								
	86,2 (82,3; 90,0)								
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=425)								
	80 (76; 84)								
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i>)								
FIN 0,5 mg (N=429)									
73 (b/d)									
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)									
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)									
53-70 (b/d)									
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84	

W pierwszych 2 latach leczenia u większości chorych nie stwierdza się postępu niesprawności - 87,5% (84,3 – 90,7), odsetek ten stopniowo obniża się w czasie i w 84 miesiącu wyniósł 53-70% (b/d).

Tabela 20. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=369)		331 (89,7)						
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=269)		234 (87,0)						
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=305)		266 (87,2)						
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)								
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)		233 (82,9)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84	

Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd stwierdza się u wysokiego odsetka chorych po 24 miesiącach (89,7%), zbliżony odsetek utrzymuje się także w kolejnych latach – 82,9% w 84 miesiącu obserwacji.

Tabela 21. Odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=370)		187 (50,5)						
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=264)		133 (50,4)						
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=324)		136 (42,0)						
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)								
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)		219 (77,9)							
OBS [mies.]	12	24	36	42	48	54	60	72	>84

Z upływem czasu u coraz większego odsetka chorych obserwowano brak nowych lub nowopowiększonych ognisk – dla 24 mies. obserwacji 50,5%, w 84 mies. obserwacji 77,9%. W przypadku wyników przedłużenia badania *TRANSFORMS* należy zauważyć, że podany odsetek chorych dotyczy okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, co może być przyczyną odstawiania danych.

Tabela 22. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Radue 2012</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=367) 186 (50,7)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=264) 133 (50,4)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 214 (76,2)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84

Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd jak i nowych lub nowopowiększonych ognisk w obrazach T2-zależnych łącznie rośnie wraz z upływem czasu – dla 24 mies. obserwacji - 50,7%, w 84 mies. obserwacji - 76,2%.

Tabela 23. Średnia zmiana objętości mózgu

Średnia objętość mózgu (SD/95% CI) Zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych [mm ³]	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=357) -0,84 (1,31)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=266) -0,858 (1,222)							
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=299) -1,7 (-1,91; -1,43)							
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=301) -1,01 (b/d)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)							
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) -2,8 (b/d)							
OBS [mies.]	12	24	36	48	54	60	72	>84

Zmniejszanie objętości mózgu najskuteczniej jest hamowane w początkowych latach terapii. Z upływem czasu zmniejszenie pogłębia się. W 24 mies. obserwacji zaobserwowano średni spadek objętości o 0,84 mm³ (SD – 1,31), natomiast w 84 miesiącu spadek ten wyniósł 2,8 mm³ (b/d).

FIN \geq 60 mies. vs GA i IFN beta-1b \geq 60 mies.

W celu porównania skuteczności FIN stosowanego przez co najmniej 60 miesięcy z wybranymi komparatorami stosowanymi również przez co najmniej 60 miesięcy, wykonano zestawienie długoterminowych danych z badań. Dla fingolimodu odnaleziono tylko jedno badanie, w którym przedstawiono skuteczność dla co najmniej 60 miesięcy – jest to badanie LONGTERMS. Z kolei dla wskazanych potencjalnych komparatorów odnaleziono badania dla octanu glatirameru (publikacje: Izquierdo 2015, Arnal-Garcia 2014 (badanie XPERIENCIA-5), Ford 2006/Johnson 2003 oraz Sindic 2005) i interferonu beta-1b (publikacja Rio 2005). Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Tabela 24. Roczna częstość rzutów

ARR Współczynnik (SD)	Fingolimod	badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)						
	0,18 (b/d)							
	Interferon beta-1b	badanie Rio 2005						
		IFN beta-1b (b/d) (N=114)						
	0,24 (0,48)							
	Octan glatirameru	badanie XPERIENCIA-5 (publikacja Arnal-Garcia 2014)						
		GA (b/d) (N=112)						
		0,3 (b/d)						
		badanie Ford 2006						
GA 20 mg (N=143)								
0,28 (b/d)								
badanie Izquierdo 2015								
GA (b/d) (N=120)								
0,5 (0,5)								
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	około 84	

Na podstawie zestawienia wyników uwzględnionych badań można zauważyć, że roczna częstość rzutów raportowana w badaniach dla FIN jest niższa niż w przypadku badań dla GA oraz INF beta. Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Tabela 25. Prawdopodobieństwo braku rzutu choroby

Brak rzutu choroby Średnia % (95% CI)	Fingolimod	badanie LONGTERMS (publikacja Montalban 2015)						
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281)						
	55-66 (b/d)							
	Octan glatirameru	badanie XPERIENCIA-5 (publikacja Arnal-Garcia 2014)						
		GA (b/d) (N=111)						
80,2 (b/d)								
badanie Johnson 2003								
GA 20 mg (N=101)								
25,7 (b/d)								
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	około 84	

Wyniki badań dla octanu glatirameru w ocenie prawdopodobieństwa na niewystąpienie rzutu choroby są niespójne (badanie Arnal-Garcia 2014 – 80,2%; badanie Johnson 2003 – 25,7%). Rozbieżności mogą wynikać z różnej metodyki badań (m. in.: XPERIENCIA-5 – badanie retrospektywne obserwacyjne; Johnson 2003 - przedłużenie badania eksperymentalnego). Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Tabela 26. Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach

Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 6 miesiącach % (95% CI)	Fingolimod	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>) – brak postępu definiowano jako stan utrzymujący się przez ostatnie 24 tygodnie FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 53-70 (b/d)						
	Octan glatirameru	badanie <i>XPERIENCIA-5</i> (publikacja <i>Arnal-Garcia 2014</i>) GA b/d (N=112) 89,3 (b/d)						
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	72	około 84

Brak postępu niesprawności stwierdza się u większego odsetka chorych leczonych GA (89,3%) niż u chorych stosujących FIN (53-70%). Należy jednak zauważyć, że dane pochodzą z różnych okresów obserwacji. Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Tabela 27. Redukcja niesprawności na podstawie EDSS

Redukcja niesprawności (obniżenie o ≥ 1 pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>) – redukcję definiowano jako utrzymującą się przez ostatnie 24 tygodnie FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (4,7)							
	Octan glatirameru	badanie <i>Sindic 2005</i> GA 20 mg (N=134) 34 (25,4)							
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	72	około 84

W odniesieniu do poprawy stopnia niesprawności odnalezione dane sugerują, że większy odsetek chorych doświadczy tej poprawy stosując GA (25,4%) niż FIN (4,7%). Należy jednak zauważyć, że badania, które uwzględniono w analizie różnią się okresem obserwacji. Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Tabela 28. Brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS

Brak zmian w niesprawności (brak zmian o ≥ 1 pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>) – brak zmian definiowano jako stan utrzymujący się przez ostatnie 24 tygodnie FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (74,2)							
	Octan glatirameru	badanie <i>Sindic 2005</i> GA 20 mg (N=134) 50 (37,3)							
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	72	około 84

Brak zmian w stopniu niesprawności stwierdzono u większego odsetka chorych stosujących FIN (74,2%) niż u chorych, którym podawano GA (37,3%). Należy wspomnieć o różnicy w okresach obserwacji. Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Tabela 29. Redukcja lub brak zmian w niesprawności na podstawie EDSS

Redukcja lub brak zmian w niesprawności (obniżenie lub brak zmian o >0,5/1 pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>) – redukcję lub brak zmian definiowano jako stan utrzymujący się przez ostatnie 24 tygodnie							
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (78,9)							
	Octan glatirameru	badanie <i>Sindic 2005</i>							
		GA 20 mg (N=134) 84 (62,7)							
		badanie <i>Johnson 2003</i>							
		GA 20 mg (N=101) 70 (69,3)							
badanie <i>Izquierdo 2015</i>									
GA (b/d) (N=120) 64 (53,3)									
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	72	około 84

Łączna analiza poprawy lub braku zmian stopnia niesprawności sugeruje wyższy odsetek takich pacjentów wśród stosujących FIN (78,9%) niż GA (53,3% - 69,3%). Należy zwrócić uwagę na znaczny rozrzut wyników dla GA oraz na różnicę w okresach obserwacji. Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Tabela 30. Postęp niesprawności na podstawie EDSS

Postęp niesprawności (podwyższenie o >0,5/1 pkt w EDSS) n (%)	Fingolimod	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>) – postęp definiowano jako utrzymujący się przez ostatnie 24 tygodnie							
		FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=b/d) b/d (21,1)							
	Octan glatirameru	badanie <i>Sindic 2005</i>							
		GA 20 mg (N=134) 50 (37,3)							
		badanie <i>Johnson 2003</i>							
		GA 20 mg (N=101) 31 (30,7)							
badanie <i>Izquierdo 2015</i>									
GA (b/d) (N=120) 30 (25,0)									
OBS [mies.]		12	24	36	48	60	69	72	około 84

Najmniejszy odsetek chorych, u których nastąpiło pogorszenie stopnia niesprawności obserwowano u pacjentów stosujących FIN (21,1%), wśród stosujących GA odsetek ten jest zróżnicowany i wyższy (25,0% - 37,3%). Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Populacja RES RRMS

W przypadku populacji RES RRMS w niniejszej AWA przedstawiono wyniki porównań z aktywnymi komparatorami (interferon beta oraz natalizumab), wyniki porównujące fingolimod z BSC w populacji RES RRMS przedstawiono szczegółowo w AKL wnioskodawcy (rozdział 3.11.2).

FIN vs IFN beta

Skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. przedstawiono na podstawie wyników z badania eksperymentalnego TRANSFORMS (publikacja Cohen 2013). Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy, przedstawiono wyniki dla podgrupy RES RRMS, która stanowiła jedynie około 6,5% włączonych do badania pacjentów, a analizę wykonano post-hoc, co zaburza randomizację, a zatem wiarygodność wyników. Ponadto, na podstawie badania obserwacyjnego Prosperini 2016, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego skuteczności praktycznej FIN względem IFN beta. W ramieniu dla komparatora chorzy stosowali IFN beta-1a s.c. (N=51) oraz IFN beta-1b (N=42). Łącznie w grupie badanej analizowano 63 chorych, a w grupie kontrolnej 93 chorych. Po dopasowaniu chorych pod względem danych demograficznych zebranych na początku badania (ang. propensity score matching), w obu grupach oceniano po 40 chorych.

Tabela 31. NEDA-3 (ang. no evidence of disease activity – brak aktywności choroby)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ogółem										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	NEDA-3	40 (63,5)	63	36 (38,7)	93	2,75 (1,42; 5,33)	0,25 (0,09; 0,40)	4 (3; 12)	TAK
Populacja dopasowana										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	NEDA-3	27 (67,5)	40	16 (40,0)	40	3,12 (1,25; 7,78)	0,28 (0,06; 0,49)	4 (3; 17)	TAK*

*w publikacji podano, iż różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość=0,16)

NEDA-3 (ang. no evidence of disease activity – brak aktywności choroby) - punkt końcowy zdefiniowany jako brak rzutów choroby, postępu niesprawności oraz radiologicznej aktywności choroby. Im wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono brak aktywności choroby, tym skuteczność leczenia jest wyższa.

W obserwacyjnym badaniu Prosperini 2016 w populacji ogólnej, brak objawów aktywności choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące, stwierdzono u około 65% w grupie otrzymującej fingolimod oraz u blisko 40% w grupie stosującej IFN beta (OR = 2,75 (1,42; 5,33); RD = 0,25 (0,09; 0,40)). Różnice między grupami były istotne statystycznie, a wartość NNT oszacowano na 4. Wyniki dla populacji dopasowanej wskazują na nieco wyższą przewagę FIN, jednakże należy zauważyć, iż w publikacji autorzy wskazali na brak istotności statystycznej (wartość p = 0,16).

Tabela 32. Roczna częstość rzutów (ARR)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N	
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	ARR	b/d	27	b/d	30	NIE p=0,614*

Różnica między grupami w ocenie rocznej częstości rzutów choroby w badaniu TRANSFORMS w grupie FIN względem IFN beta-1a i.m. nie była istotna statystycznie.

Tabela 33. Występowanie rzutów choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ogółem										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Rzut choroby	12 (19,0)	63	33 (35,5)	93	0,43 (0,20; 0,91)	-0,16 (-0,30; -0,03)	7 (4; 34)	TAK
Populacja dopasowana										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Rzut choroby	8 (20,0)	40	17 (42,5)*	40	0,34 (0,12; 0,92)	-0,22 (-0,42; -0,03)	5 (3; 34)	TAK

*w publikacji podano niespójne dane na temat występowania rzutów choroby w grupie IFN beta. Podano, iż brak rzutów raportowano u 45% chorych, podano również, iż rzuty choroby stwierdzono u 42% chorych. W powyższej tabeli podano niższy wynik.

W obserwacyjnym badaniu Prosperini 2016 w czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji istotnie statystycznie rzadziej raportowano rzuty choroby w grupie FIN niż w grupie otrzymującej IFN beta. W populacji dopasowanej rzut choroby raportowano u 20% pacjentów stosujących FIN i 42,5% pacjentów stosujących INF beta (OR = 0,34 (0,12; 0,92); RD = -0,22 (-0,42; -0,03)), różnica istotna statystycznie.

Tabela 34. Czas do wystąpienia rzutu choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia rzutu choroby	8 (20,0)	40	17 (42,5)	40	0,48 (0,20; 1,12)	NIE p=0,19

Ocena czasu do wystąpienia rzutu choroby nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między FIN a INF beta (HR = 0,48 (0,20; 1,12), p = 0,19).

Tabela 35. Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS potwierdzona po 6 miesiącach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ogółem										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Postęp niesprawności	10* (15,9)	63	16* (17,2)	93	0,91 (0,38; 2,15)	-0,01 (-0,13; 0,11)	n/d	NIE**
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Redukcja niesprawności	5 (7,9)	63	0 (0,0)	93	12,70 (2,08; 77,61)	0,08 (0,01; 0,15)	13 (7; 100)	TAK
Populacja dopasowana										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Postęp niesprawności	4 (10,0)	40	11 (27,5)	40	0,29 (0,08; 1,02)	-0,18 (-0,34; -0,01)	6 (3; 100)	NIE ***
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Redukcja niesprawności	2 (5,0)	40	0 (0,0)	40	7,58 (0,47; 123,37)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE

*w publikacji podano niespójne dane odnośnie liczby chorych z postępem niesprawności: w jednym miejscu podano, że u 30 chorych łącznie w trzech grupach wystąpiło to zdarzenie, a w innym że u 31 chorych; nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności; **w publikacji podano, iż różnica między grupami była istotna statystycznie (p-wartość<0,05); *** - autorzy AKL wnioskodawcy podali, że różnica jest IS, jednak wartość 95% CI: dla OR (0,08; 1,02); dla RD (-0,34; 0,01) co sugeruje brak różnic IS.

W grupie chorych otrzymujących IFN beta, ocenę postępu niesprawności na podstawie EDSS raportowano częściej niż w grupie stosującej FIN (populacja dopasowana odpowiednio 27,5% vs 10%; populacja ogólna 17,2% vs 15,9%), różnice te nie wykazały istotności statystycznej. W przypadku redukcji niesprawności poprawę stwierdzano wyłącznie w grupie FIN (populacja ogólna 7,9%, populacja dopasowana 5,0%), przy czym różnice IS stwierdzono jedynie w populacji ogólnej (OR = 12,70 (2,08; 77,61); RD = 0,08 (0,01; 0,15)).

Tabela 36. Czas do postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do postępu niesprawności	4 (10,0)	40	11 (27,5)	40	0,39 (0,12; 1,25)	NIE p=0,22

Nie stwierdzono różnic w ocenie czasu do postępu niesprawności potwierdzonej po 6 miesiącach u chorych w grupie FIN względem grupy IFN beta (HR = 0,39 (0,12; 1,25)).

Tabela 37. Zmiany w obrazie MRI (≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ogółem										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	17 (27,0)	63	51 (54,8)	93	0,30 (0,15; 0,61)	-0,28 (-0,43; -0,13)	4 (3; 8)	TAK
Populacja dopasowana										
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	11 (27,5)	40	22 (55,0)*	40	0,31 (0,12; 0,79)	-0,28 (-0,48; -0,07)	4 (3; 15)	TAK

*w publikacji podano niespójne dane na temat występowania zmian w obrazie MRI. Podano, iż brak zmian raportowano u 42% chorych, podano również, iż zmiany w obrazie MRI stwierdzono u 55% chorych. W powyższej tabeli podano wyższy wynik.

W badaniu obserwacyjnym Prosperini 2016, zmiany w obrazie MRI (definiowane jako ≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) u chorych w grupie FIN stwierdzano blisko dwukrotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej (27% vs 55%). Uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie różnice między grupami, świadczące na korzyść fingolimodu. Wartość OR w populacji dopasowanej oszacowano na 0,31 (0,12; 0,79), natomiast RD = -0,28 (-0,48; -0,07).

Tabela 38. Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI (≥ 1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych)	11 (27,5)	40	22 (55,0)	40	0,50 (0,24; 1,05)	NIE p=0,13*

Ocena czasu do wystąpienia zmian w obrazie MRI nie wykazała znamienych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (HR = 0,50 (0,24; 1,05), p = 0,13).

Tabela 39. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd	b/d	23	b/d	23	NIE p=0,620*

Analiza liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd na podstawie badania TRANSFORMS nie wykazała istotnych różnic między grupami (FIN vs IFN beta). W publikacji podano, iż różnica między grupami wynosiła 40%, brak jest jednak IS.

Tabela 40. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		IS
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	b/d	23	b/d	25	TAK p=0,038*

Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w grupie FIN TRANSFORMS była istotnie niższa niż w grupie IFN beta, w publikacji podano, iż różnica między grupami wynosiła 64%.

Tabela 41. Zmiana objętości mózgu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		IS
			Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N	
<i>TRANSFORMS (Cohen 2013)</i>	12 m-cy	Zmiana objętości mózgu	b/d	23	b/d	25	NIE p=0,150

Ocena zmian objętości mózgu po 12 miesiącach okresu obserwacji w badaniu TRANSFORMS nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między grupą badaną a grupą kontrolną (wartość p = 0,15).

FIN vs NAT – porównanie bezpośrednie (badanie obserwacyjne Prosperini 2016)

Tabela 42. NEDA-3 (ang. no evidence of disease activity – brak aktywności choroby)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ogółem									
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	NEDA-3	40 (63,5)	63	43 (71,7)	60	0,69 (0,32; 1,47)	-0,08 (-0,25; 0,08)	NIE
Populacja dopasowana									
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	NEDA-3	27 (67,5)	40	30 (75,0)	40	0,69 (0,26; 1,83)	-0,07 (-0,27; 0,12)	NIE

Brak objawów aktywności choroby uwzględniający wystąpienie rzutu choroby, postęp niesprawności oraz zmiany w obrazie MRI (NEDA-3) raportowano u wyższego odsetka chorych leczonych NAT w porównaniu do chorych leczonych FIN (odpowiednio 63,5-67,5% vs 71,7-75,0%), różnice nie wykazały jednak istotności statystycznej.

Tabela 43. Występowanie rzutów choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ogółem									
<i>Prosperini</i> 2016	24 mies.	Rzut choroby	12 (19,0)	63	9 (15,0)	60	1,33 (0,52; 3,44)	0,04 (-0,09; 0,17)	NIE
Populacja dopasowana									
<i>Prosperini</i> 2016	24 mies.	Rzut choroby	8 (20,0)	40	5 (12,5)	40	1,75 (0,52; 5,90)	0,08 (-0,09; 0,24)	NIE

Częstość występowania rzutów choroby była wyższa w grupie leczonej FIN w porównaniu do grupy leczonej NAT (odpowiednio 19,0-20,0% vs 12,5-15,0%), różnice nie wykazały jednak istotności statystycznej.

Tabela 44. Czas do wystąpienia rzutu choroby

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini</i> 2016	24 mies.	Czas do wystąpienia rzutu choroby	8 (20,0)	40	5 (12,5)	40	1,01 (0,25; 4,00)	NIE

Różnica w czasie do wystąpienia rzutu choroby nie była istotna statystycznie (HR = 1,01 (0,25; 4,0)).

Tabela 45. Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS potwierdzona po 6 miesiącach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ogółem										
<i>Prosperini</i> 2016	24 mies.	Postęp niesprawności	10* (15,9)	63	5* (8,3)	60	2,08 (0,67; 6,48)	0,08 (-0,04; 0,19)	n/d	NIE
<i>Prosperini</i> 2016	24 mies.	Redukcja niesprawności	5 (7,9)	63	13 (21,7)	60	0,31 (0,10; 0,94)	-0,14 (-0,26; -0,01)	7 (3; 100)	TAK
Populacja dopasowana										
<i>Prosperini</i> 2016	24 mies.	Postęp niesprawności	4 (10,0)	40	2 (5,0)	40	2,11 (0,36; 12,24)	0,05 (-0,06; 0,16)	n/d	NIE
<i>Prosperini</i> 2016	24 mies.	Redukcja niesprawności	2 (5,0)	40	8 (20,0)	40	0,21 (0,04; 1,06)	-0,15 (-0,29; -0,01)	6 (3; 100)	NIE**

*w publikacji podano niespójne dane odnośnie liczby chorych z postępem niesprawności: w jednym miejscu podano, że u 30 chorych łącznie w trzech grupach wystąpiło to zdarzenie, a w innym że u 31 chorych; nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności; **w publikacji podano, iż różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość=0,086), jednak autorzy AKL wnioskodawcy podali, że wyn k jest IS, należy jednak zwrócić uwagę na 95% CI dla OR (0,04; 1,06), co sugeruje brak różnic IS.

Postęp niepełnosprawności raportowano częściej w przypadku pacjentów przyjmujących FIN niż u pacjentów stosujących NAT (odpowiednio 10,0-15,9% vs 5,0-8,3%), różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej. W przypadku redukcji niepełnosprawności wykazano różnicę IS na korzyść NAT względem FIN w populacji ogólnej (odpowiednio 21,7% i 7,9% pacjentów wykazało redukcję niesprawności; FIN vs NAT OR = 0,31 (0,10; 0,94); RD = -0,14 (-0,26; -0,01). W przypadku populacji dopasowanej również wyższy odsetek pacjentów stosujących NAT wykazał redukcję niepełnosprawności w porównaniu do pacjentów stosujących FIN (odpowiednio 20,0% vs 5,0%), jednak różnica ta nie wykazała IS.

Tabela 46. Czas do postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do postępu niesprawności	4 (10,0)	40	2 (5,0)	40	2,5 (0,19; 12,5)	NIE

Ocena czasu do stwierdzenia postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach nie wykazała różnic istotnych statystycznie między grupą FIN a grupą NAT (HR = 2,5 (0,19; 12,5)).

Tabela 47. Zmiany w obrazie MRI (≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych)

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ogółem									
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	17 (27,0)	63	13 (21,7)	60	1,34 (0,58; 3,06)	0,05 (-0,10; 0,20)	NIE
Populacja dopasowana									
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych	11 (27,5)	40	9 (22,5)	40	1,31 (0,47; 3,61)	0,05 (-0,14; 0,24)	NIE

Zmiany w obrazie MRI (definiowane jako co najmniej 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub co najmniej 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) podczas 24-miesięcznego leczenia stwierdzono u wyższego odsetka pacjentów stosujących FIN w porównaniu do NAT (około 27% w grupie FIN oraz około 22% w grupie NAT), jednak różnice te nie wykazały IS.

Tabela 48. Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI

Badanie	OBS	Punkt końcowy	FIN		NAT		HR (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Populacja dopasowana								
<i>Prosperini 2016</i>	24 mies.	Czas do wystąpienia zmian w obrazie MRI (≥ 1 ogniska demielinizacyjnego widocznego po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowego ogniska demielinizacyjnego w obrazach T2-zależnych)	11 (27,5)	40	9 (22,5)	40	1,01 (0,39; 2,63)	NIE

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w ocenie czasu do wystąpienia zmian w obrazie MRI w grupie FIN w porównaniu do grupy NAT (HR = 1,01 (0,39; 2,63)).

FIN vs NAT w populacji RES RRMS – porównanie pośrednie

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT (przez wspólną referencję – PLC) została oceniona na podstawie porównania pośredniego punktów końcowych z badań FREEDOMS (Devonshire 2012, abstrakt + poster konferencyjny Havrdova 2011 i abstrakt konferencyjny Radue 2012a), oraz AFFIRM (Hutchinson 2009, AWA 2016). W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W ramach porównania pośredniego możliwe było przedstawienie wyników dla następujących punktów końcowych: roczna częstość rzutów; progresja choroby oraz zmiany w obrazie MRI. Uwzględnienie pozostałych punktów końcowych z analizowanych badań, nie było możliwe, ponieważ były to jedyne zbieżne punkty końcowe rozpatrywane w populacji RES RRMS w badaniach FREEDOMS i AFFIRM. Powodem rozbieżności był m.in. odmienny sposób prezentacji danych w badaniach.

Tabela 49. Porównanie pośrednie rocznej częstości rzutów w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (Devonshire 2012) oraz AFFIRM (Hutchinson 2009)

Punkt końcowy	FREEDOMS (Devonshire 2012)					AFFIRM (Hutchinson 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		MD (95% CI)	NAT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI) [^]	IS
	Rzut/rok (SD)	N	Rzut/rok (SD)	N		Rzut/rok (SD)	N	Rzut/rok (SD)	N			
ARR	0,24 (0,42)	48	0,74 (0,97)	37	-0,50 (-0,83; -0,17)*	0,28 (b/d)	148	1,46 (b/d)	61	-1,18 (-1,88; -0,48)**	0,68 (-0,09; 1,45)	NIE

[^]najbardziej poprawną metodą porównania ARR między badaniami powinno być porównanie współczynników RR (ang. *rate ratio*). Niemniej jednak z powodu braku wystarczających danych z badania AFFIRM (dostępna jedynie wartość parametru MD z AWA nr OT.4351.10.2016), uznano, iż z pewnym ograniczeniem można wykorzystać parametr MD; *wartość parametru RR (ang. *rate ratio*) wynosiła 0,33 (95% CI: 0,18; 0,62); **źródło przedziału ufności na podstawie AWA nr OT.4351.10.2016.

Oba porównywane leki skutecznie redukowały roczną częstość rzutów. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między FIN a NAT w odniesieniu do tego punktu końcowego (MD = 0,68 (-0,09; 1,45), brak IS).

Tabela 50. Porównanie pośrednie prawdopodobieństwa postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (Devonshire 2012) oraz AFFIRM (Hutchinson 2009)

Punkt końcowy	FREEDOMS (Devonshire 2012)			AFFIRM (Hutchinson 2009)			Wynik porównania pośredniego	
	FIN	PLC	HR (95% CI)	NAT	PLC	HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	N	N		N	N			
Skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności	48	37	0,73 (0,25; 2,07)	148	61	0,47 (0,24; 0,93)	1,55 (0,44; 5,45)	NIE

Należy zwrócić uwagę na odmienne definicje potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności na podstawie badań FREEDOMS oraz AFFIRM:

- FREEDOMS - wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach, przy jednoczesnym braku rzutu w czasie oceny oraz wszystkich wynikach w podskalach EDSS spełniających kryteria progresji niesprawności;
- AFFIRM - wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS u chorych z początkowym wynikiem co najmniej 1 punkt w skali EDSS lub o co najmniej 1,5 punktu u chorych z początkowym wynikiem 0 w skali EDSS, utrzymujący się przez 3 miesiące.

W czasie 24 miesięcy nie wykazano znamienych statystycznie różnic między FIN a NAT w przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności (HR = 1,55 (0,44; 5,45), brak IS).

Tabela 51. Porównanie pośrednie liczby chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępowaniem niesprawności w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS (Devonshire 2012) oraz AFFIRM (Hutchinson 2009)

Punkt końcowy	FREEDOMS (Devonshire 2012)*					AFFIRM (Hutchinson 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		OR/RD (95% CI)	NAT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępowaniem niesprawności	7 (14,6)	48	8 (21,6)	37	OR=0,62 (0,20; 1,90) RD=-0,07 (-0,24; 0,10)	21 (14,2)	148	18 (29,5)	61	OR=0,40 (0,19; 0,81) RD=-0,15 (-0,28; -0,03)	OR=1,55 (0,41; 5,91) RD=0,08 (-0,13; 0,29)	NIE

*obliczono na podstawie estymowanego odsetka chorych bez potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności, tj. 84,7% (95% CI: 74,3; 95,2) w grupie FIN oraz 78,9 (64,9; 92,8) w grupie PLC.

W przypadku częstości występowania potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności w czasie 24 miesięcy nie wykazano różnic IS między grupami otrzymującymi FIN i NAT (OR = 1,55 (0,41; 5,91); RD = 0,08 (-0,13; 0,29)).

Tabela 52. Porównanie pośrednie średniej liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w czasie 24 miesięcy na podstawie badań FREEDOMS (abstrakt + poster konferencyjny Havrdova 2011) i AFFIRM (Hutchinson 2009)

Punkt końcowy	FREEDOMS (abstrakt + poster Havrdova 2011)					AFFIRM (Hutchinson 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		MD (95% CI)	NAT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd	0,55 [^] (1,71)	40*	1,4 [^] (4,11)**	30*	-0,85 (-2,41; 0,71)	0,5 (2,80)	148	3,2 (7,40)	61	-2,70 (-4,61; -0,79)	1,85 (-0,62; 4,32)	NIE

[^]wynik estymowany; *chorzy, u których badanie obrazowe wykonano mniej niż 30 dni od daty przyjęcia ostatniej dawki leku steroidowego zostali wykluczeni z analizy; **w abstrakcie konferencyjnym Radue 2012a średnia liczba zmian w grupie PLC wynosiła 1,29, natomiast różnica redukcji liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd między grupami wyniosła -61% (p-wartość=0,143).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami FIN i NAT w przypadku liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd (MD = 1,85 (-0,62; 4,32), brak IS).

Tabela 53. Porównanie pośrednie średniej liczby nowych lub powiększających się ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w czasie 24 miesięcy na podstawie badań FREEDOMS (abstrakt + poster konferencyjny Havrdova 2011) i AFFIRM (Hutchinson 2009)

Punkt końcowy	FREEDOMS (abstrakt + poster Havrdova 2011)					AFFIRM (Hutchinson 2009)					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		MD (95% CI)	NAT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych	6,3 [^] (10,81)	40	17,2 [^] (29,30)	30	-10,90 (-21,91; 0,11)*	4,2 (17,80)	148	19,1 (23,60)	61	-14,90 (-21,48; -8,32)	4,00 (-8,83; 16,83)	NIE

[^]wynik estymowany; *w abstrakcie konferencyjnym Radue 2012a średnia liczba zmian w grupie PLC wynosiła 17,23, natomiast różnica redukcji liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych między grupami wyniosła -63%, a podana p-wartość=0,01 świadczyła o istotności statystycznej różnicy.

W czasie 24 miesięcy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych pomiędzy FIN a NAT (MD = 4,00 (-8,83; 16,83)).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja SOT RRMS

Analiza bezpieczeństwa dla populacji SOT RRMS zawiera jedynie wyniki dla porównania FIN 24 mies. vs FIN >24 mies., brak jest natomiast możliwości przedstawienia wyników dla porównania FIN ≥60 mies. vs GA i IFN beta-1b ≥60 mies. (wyniki porównania FIN vs BSC przedstawiono w AKL wnioskodawcy, rozdział 3.13.1).

FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.

Najdłuższe odnalezione badania przeprowadzone z udziałem chorych leczonych FIN trwały >84 miesiące (badania: LONGTERMS i Kappos 2014). Odnaleziono także 2 badania z krótszym okresem obserwacji (przedłużenia badań FREEDOMS i TRANSFORMS). Przedstawiono jedynie te punkty końcowe, które analizowano jednocześnie w badaniu FREEDOMS lub FREEDOMS II oraz w badaniach LONGTERMS i Kappos 2014. Ocenę bezpieczeństwa FIN 24 mies. w porównaniu z FIN >24 mies. przedstawiono na podstawie zestawienia danych z badań FREEDOMS oraz FREEDOMS II z danymi z badań długoterminowych, czyli z przedłużeniami badań FREEDOMS i TRANSFORMS oraz z danymi z badań LONGTERMS i Kappos 2014.

Tabela 54. Częstość występowania zgonów

Zgon n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=425) 0 (0,0)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=358) 0 (0,0)							
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i>)**							
	FIN 0,5 mg (N=331) 0 (0,0)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i>)							
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3 416) 12 (0,4)							
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)							
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 1 (0,4)*								
OBS [mies.]	12	24	36	48	60	72	>84	

*chory przez większość czasu leczenia przyjmował FIN w dawce 1,25 mg, zgon spowodowany był wypadkiem drogowym; **w publikacji przedstawiono ty ko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

Przez większość czasu, w którym stosowano fingolimod, nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu (do 48 mies. obserwacji), dopiero w okresie obserwacji wynoszącym ponad 84 miesiące stwierdzono łącznie 13 zgonów, co stanowi ok. 0,4% pacjentów.

Tabela 55. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=425) 43 (10,1)							
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)							
	FIN 0,5 mg (N=358) 53 (14,8)							
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i>)*							
	FIN 0,5 mg (N=356) 55 (15,4)							
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i>)**							
	FIN 0,5 mg (N=331) 31 (9,4)							
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i>)							
FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 572 (16,7)								
badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)								
FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 76 (27,0)								
OBS [mies.]	12	24	36	42	48	60	72	>84

*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy; **w publikacji przedstawiono tylko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

Z upływem czasu widoczny jest wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ok. 10-15% w 24 mies. okresie obserwacji do ok. 17-27% w okresie obserwacji powyżej 84 miesięcy).

Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem n (%)	badanie <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2010</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=425) 401 (94,4)								
	badanie <i>FREEDOMS II</i> (publikacja <i>Calabresi 2014</i>)								
	FIN 0,5 mg (N=358) 350 (97,8)								
	przedłużenie badania <i>TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Cohen 2016</i>)*								
	FIN 0,5 mg (N=356) 337 (94,7)								
	przedłużenie badania <i>FREEDOMS</i> (publikacja <i>Kappos 2015</i>)**								
	FIN 0,5 mg (N=331) 314 (94,9)								
	przedłużenie badań <i>FREEDOMS, FREEDOMS II, Saida 2012 i TRANSFORMS</i> (publikacja <i>Kappos 2014</i>)								
	FIN 0,5/1,25 mg -> FIN 0,5 mg (N=3416) 3277 (95,9)								
	badanie <i>LONGTERMS</i> (publikacja <i>Montalban 2015</i>)								
	FIN 5,0/1,25 mg/PLC -> FIN 0,5 mg (N=281) 274 (97,5)								
OBS [mies.]	12	24	36	42	48	60	72	>84	

*w publikacji podano dane dla okresu obserwacji od 13. do 48. miesiąca, przez pierwsze 12 miesięcy chorzy także przyjmowali FIN; dla większej przejrzystości analizy wyniki w tabeli przedstawiono z przesunięciem o 12 miesięcy; **w publikacji przedstawiono tylko dane dla przedłużenia badania, czyli po 24. miesiącu

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u większości chorych poddawanych terapii fingolimodem (>94%), częstość ta pozostaje na stałym poziomie w długim okresie obserwacji.

Dodatkowo autorzy AKL wnioskodawcy przedstawili tabelarycznie dane dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, które przez EMA zostały określone, jako zdarzenia o stwierdzonym istotnym ryzyku lub o potencjalnym istotnym ryzyku. Do takich zdarzeń należą: bradyarytmia, nadciśnienie, wzrost poziomu transaminaz wątrobowych, obrzęk płamki żółtej, zakażenia, leukopenia i limfopenia, szkodliwe działanie na płodność, zwężenie oskrzeli, nadwrażliwość, nowotwór skóry, inne nowotwory złośliwe, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, wydłużenie odcinka QT, drgawki, zakażenie wirusem Herpes zoster (VZV), zakażenie herpeswirusem innym niż VZV, obrzęk płuc oraz spadek funkcjonowania nerek. Szczegółowe dane dla wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych, które raportowano zarówno w 24 miesięcznym okresie obserwacji jak i w >84-miesięcznym okresie obserwacji przedstawiono szczegółowo a AKL wnioskodawcy (rozdział 3.13.2.4). Wyniki są zbieżne z danymi prezentowanymi w ChPL Gilenya, które szczegółowo przedstawiono w rozdziale 4.2.2.2. „Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne” niniejszej AWA.

Populacja RES RRMS**FIN vs IFN beta**

Poniżej przedstawiono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie badania TRANSFORMS (Khatri 2014) w odniesieniu do oceny występowania zdarzeń niepożądanych w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Zdarzenia niepożądane ogółem	153 (83,6)	183	172 (94,0)	183	0,33 (0,16; 0,67)	-0,10 (-0,17; -0,04)	10 (6; 25)	TAK

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych, tj. 83,6% w grupie FIN oraz u 94,0% w grupie IFN beta-1a i.m. Różnica między grupami była istotna statystycznie (OR = 0,33 (0,16; 0,67); RD = -0,10 (-0,17;-0,04)).

Tabela 58. Częstość występowania znamion melanocytowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Znamię melanocytowe	13 (7,1)	183	8 (4,4)	183	1,67 (0,68; 4,14)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE

Znamiona melanocytowe występowały częściej w grupie FIN w porównaniu do INF beta, różnica nie była jednak istotna statystycznie.

Tabela 59. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Ból głowy	39 (21,3)	183	40 (21,9)	183	0,97 (0,59; 1,59)	-0,01 (-0,09; 0,08)	NIE
		Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	7 (3,8)	183	6 (3,3)	183	1,17 (0,39; 3,56)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE

Ból oraz zawroty głowy występowały ze zbliżoną częstością w obu porównywanych grupach, nie odnotowano różnic IS w tych punktach końcowych.

Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Zapalenie nosogardzieli	36 (19,7)	183	37 (20,2)	183	0,97 (0,58; 1,61)	-0,01 (-0,09; 0,08)	NIE
		Grypa	15 (8,2)	183	17 (9,3)	183	0,87 (0,42; 1,80)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	16 (8,7)	183	8 (4,4)	183	2,10 (0,87; 5,03)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
		Kaszel	9 (4,9)	183	4 (2,2)	183	2,31 (0,70; 7,66)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zapalenia nosogardzieli, grypy, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz kaszlu u chorych otrzymujących FIN względem chorych otrzymujących IFN beta-1a i.m. przez okres 12 miesięcy.

Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Biegunka	13 (7,1)	183	5 (2,7)	183	2,72 (0,95; 7,80)	0,04 (-0,0004; 0,09)	NIE
		Nudności	11 (6,0)	183	9 (4,9)	183	1,24 (0,50; 3,06)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE

Biegunka oraz nudności występowały z podobną częstością w obu grupach, nie odnotowano różnic IS pomiędzy FIN a INF beta w tych punktach końcowych.

Tabela 62. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Ból mięśni	7 (3,8)	183	19 (10,4)	183	0,34 (0,14; 0,84)	-0,07 (-0,12; -0,01)	15 (9; 100)	TAK
		Ból pleców	5 (2,7)	183	9 (4,9)	183	0,54 (0,18; 1,65)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
		Ból kończyn	8 (4,4)	183	17 (9,3)	183	0,45 (0,19; 1,06)	-0,05 (-0,10; 0,002)	n/d	NIE

Ból mięśni występował IS rzadziej w grupie FIN w porównaniu do grupy INF beta (OR = 0,34 (0,14; 0,84); RD = -0,07 (-0,12; -0,01), również ból pleców i ból kończyn występowały częściej w grupie INF beta, jednak różnice nie wykazały IS.

Tabela 63. Częstość występowania zaburzeń ogólnych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Objawy grypopodobne	9 (4,9)	183	83 (45,4)	183	0,06 (0,03; 0,13)	-0,40 (-0,48; -0,33)	3 (3; 4)	TAK
		Gorączka	6 (3,3)	183	40 (21,9)	183	0,12 (0,05; 0,29)	-0,19 (-0,25; -0,12)	6 (4; 9)	TAK
		Zmęczenie	18 (9,8)	183	18 (9,8)	183	1,00 (0,50; 1,99)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE

Objawy grypopodobne oraz gorączka występowały IS częściej w grupie INF beta w porównaniu do grupy FIN (odpowiednio: OR = 0,06 (0,03; 0,13); RD = -0,40 (-0,48; -0,33) / OR = 0,12 (0,05; 0,29); RD = -0,19 (-0,25; -0,12), natomiast pod względem zmęczenia nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 64. Wzrost aktywności ALAT

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
TRANSFORMS (Khatri 2014)	12 m-cy	Wzrost aktywności ALAT	17 (9,3)	183	4 (2,2)	183	4,58 (1,51; 13,90)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK

Wzrost aktywności ALAT obserwowano IS częściej w grupie FIN w porównaniu z grupą INF beta (OR = 4,58 (1,51; 13,90); RD = 0,07 (0,02; 0,12).

FIN vs NAT w populacji RES RRMS – analiza uzupełniająca (porównanie pośrednie)

Ze względu na brak możliwości porównania bezpieczeństwa FIN względem NAT, które cechowałoby się wysoką wiarygodnością, autorzy AKL wnioskodawcy zdecydowali o przeprowadzeniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa tych leków.

Analizę bezpieczeństwa FIN względem NAT rozpoczęto od wykonania porównania pośredniego na podstawie randomizowanych badań klinicznych FREEDOMS i AFFIRM. Pomimo tego, iż metodyka badań sugeruje, iż są to dowody naukowe najwyższej jakości, porównanie to obarczone jest dużym ryzykiem błędu i wnioskowanie na podstawie tych wyników nie cechuje się wysoką wiarygodnością. Jak wspomniano powyżej, nie odnaleziono danych w tym zakresie dla populacji RES RRMS, dlatego do wykonania porównania pośredniego wykorzystano dane dla chorych w I linii leczenia (badanie FREEDOMS) oraz dane z badania AFFIRM, w którym około 90% chorych nie stosowało wcześniej leczenia przeciw MS. Należy też zauważyć, iż homogeniczność tych badań nie jest wysoka. Zidentyfikowano zróżnicowanie pod względem uczestnictwa chorych na RES RRMS (w badaniu FREEDOMS – 11,3% w grupie FIN oraz 8,9% w grupie PLC, w badaniu AFFIRM – 23,6% w grupie NAT oraz 19,4% w grupie PLC). Różnice te mogą mieć znaczenie dla uzyskanych wyników. Ponadto, przedstawione w poniższej tabeli porównanie dotyczy 24-miesięcznego okresu obserwacji, a profil bezpieczeństwa może zmienić się przy dłuższym stosowaniu leków.

Tabela 65. Porównanie pośrednie profilu bezpieczeństwa w czasie 24 miesięcy na podstawie badania FREEDOMS oraz AFFIRM

Punkt końcowy	FREEDOMS (Kremenutzky 2014)					AFFIRM (Polman 2006)					Wynik porównania pośredniego	
	FIN		PLC		OR/RD (95% CI)	NAT		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenie niepożądane												
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	22 (9,0)	24 4	32 (12,9)	24 9	OR=0,67 (0,38; 1,19)	119 (19,0)	62 7	75 (24,0)	31 2	OR=0,74 (0,53; 1,03)	OR=0,91 (0,47; 1,75)	NIE
					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)					RD=-0,05 (-0,11; 0,01)		
Zdarzenia niepożądane												
Zdarzenia niepożądane ogółem	228 (93,4)	24 4	228 (91,6)	24 9	OR=1,31 (0,67; 2,58)	596 (95,1)	62 7	300 (96,2)	31 2	OR=0,77 (0,39; 1,52)	OR=1,70 (0,65; 4,43)	NIE
					RD=0,02 (-0,03; 0,07)					RD=-0,01 (-0,04; 0,02)		
Depresja	19 (7,8)	24 4	16 (6,4)	24 9	OR=1,23 (0,62; 2,45)	119 (19,0)	62 7	50 (16,0)	31 2	OR=1,23 (0,85; 1,76)	OR=1,00 (0,46; 2,18)	NIE
					RD=0,01 (-0,03; 0,06)					RD=0,03 (-0,02; 0,08)		
Ból głowy	57 (23,4)	24 4	46 (18,5)	24 9	OR=1,35 (0,87; 2,08)	238 (38,0)	62 7	103 (33,0)	31 2	OR=1,24 (0,93; 1,65)	OR=1,09 (0,65; 1,83)	NIE
					RD=0,05 (-0,02; 0,12)					RD=0,05 (-0,02; 0,11)		
Wysypka	6 (2,5)	24 4	7 (2,8)	24 9	OR=0,87 (0,29; 2,63)	69 (11,0)	62 7	28 (9,0)	31 2	OR=1,25 (0,79; 1,99)	OR=0,70 (0,21; 2,30)	NIE
					RD=-0,004 (-0,03; 0,02)					RD=0,02 (-0,02; 0,06)		
Zakażenie dróg moczowych	19 (7,8)	24 4	28 (11,2)	24 9	OR=0,67 (0,36; 1,23)	125 (19,9)	62 7	53 (17,0)	31 2	OR=1,22 (0,85; 1,73)	OR=0,55 (0,27; 1,12)	NIE
					RD=-0,03 (-0,09; 0,02)					RD=0,03 (-0,02; 0,08)		
Zmęczenie	25 (10,2)	24 4	23 (9,2)	24 9	OR=1,12 (0,62; 2,04)	169 (27,0)	62 7	66 (21,2)	31 2	OR=1,38 (0,99; 1,90)	OR=0,81 (0,41; 1,60)	NIE
					RD=0,01 (-0,04; 0,06)					RD=0,06 (0,0009; 0,12)		

Na podstawie porównania pośredniego FIN vs NAT nie wykazano różnic IS w żadnym z analizowanych punktów końcowych, należy jednak mieć na uwadze niską wiarygodność przedstawionego powyżej porównania pośredniego.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań wymagających przedstawienia.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Gilenya

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W zbiorczych danych dwóch badań klinicznych FREEDOMS i FREEDOMS II (FIN vs PLC) „najcięższymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg były zakażenia, obrzęk płamki i przejściowy blok przedsionkowo-komorowy na początku leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 10\%$) produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg należały grypa, zapalenie zatok, ból głowy, biegunka, ból pleców, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i kaszel. Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym dla produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg, prowadzącym do przerwania leczenia było zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,2%). W rocznym badaniu D2302 (TRANSFORMS) z udziałem 849 pacjentów leczonych fingolimodem, w którym jako lek porównawczy stosowano interferon beta-1a, działania niepożądane były na ogół podobne do działań obserwowanych w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z uwzględnieniem różnic w czasie trwania badania.(...) W rocznym badaniu D2302 (TRANSFORMS) z udziałem 849 pacjentów leczonych fingolimodem, w którym jako lek porównawczy stosowano interferon beta-1a, działania niepożądane były na ogół podobne do działań obserwowanych w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z uwzględnieniem różnic w czasie trwania badania.”

Częstość ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 66. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie ChPL Gilenya

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa, zapalenie zatok	Bardzo często
	Zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry	Często
	Zapalenie płuc	Niezbyt często
	Zakażenia kryptokokowi, PML**	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak podstawno komórkowy	Często
	Chłoniak	Rzadko***
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia, leukopenia	Często
	Obrzęki obwodowe	Częstość nieznana***
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po rozpoczęciu leczenia	Częstość nieznana***
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
	Obniżenie nastroju	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy, migrena	Częste
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	Rzadko*
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Często
	Obrzęk płamki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy	Często

	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Inwersja załamek T	Bardzo rzadko***
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Niezbyt często***
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk, łysienie, świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Często
Badania diagnostyczne	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, GGT, AspAT)	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi	Często
	Zmniejszenie liczby neutrofilów	Częstość nieznana

*niezgłaszane w badaniach FREEDOMS, FREEDOMS II i TRANSFORMS. Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o szacunkowe narażenie na fingolimod około 10 000 chorych we wszystkich badaniach klinicznych; **PML i zakażenia kryptokokowe, w tym pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych zgłaszano po wprowadzeniu leku do obrotu; ***działania niepożądane leku pochodzące z doniesień spontanicznych i piśmiennictwa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych w MS całkowita częstość występowania zakażeń (65,1%) po podaniu FIN w dawce 0,5 mg była podobna jak po podaniu placebo. Jednak u chorych leczonych fingolimodem częściej występowały zakażenia dolnych dróg oddechowych, głównie zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc oraz w mniejszym stopniu zakażenia herpeswirusami. Donoszono o występowaniu przypadków rozsianych zakażeń herpeswirusami, w tym przypadków śmiertelnych, nawet po stosowaniu dawki 0,5 mg.

Obrzęk płamki

W badaniach klinicznych w MS obrzęk płamki występował u 0,5% chorych leczonych FIN w dawce 0,5 mg. Większość tych przypadków miała miejsce w czasie pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Niektórzy chorzy zgłaszali takie objawy jak nieostre widzenie lub pogorszenie ostrości wzroku, natomiast u innych chorych obrzęk płamki był bezobjawowy i został rozpoznany podczas rutynowego badania okulistycznego. Obrzęk płamki na ogół ulegał poprawie lub ustępował samoistnie po przerwaniu leczenia fingolimodem. Nie oceniano ryzyka rzutu po wznowieniu leczenia. Częstość występowania obrzęku płamki jest zwiększona u chorych na MS i z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie (17% u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka w porównaniu do 0,6% bez takiego wywiadu). Stosowanie produktu leczniczego Gilenya u chorych na MS i cukrzycę, chorobą związaną ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płamki, nie było badane.

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające spowolnienie częstości akcji serca i może być również związane ze zwolnieniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych w MS maksymalne spowolnienie częstości akcji serca obserwowano w czasie 6 godzin od rozpoczęcia leczenia i oznaczało ono zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 12-13 uderzeń na minutę po podaniu produktu leczniczego Gilenya w dawce 0,5 mg. U chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya 0,5 mg częstość akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę obserwowano rzadko. Średnia częstość akcji serca powracała do stanu wyjściowego w czasie miesiąca przewlekłego leczenia. Bradykardia była na ogół bezobjawowa, jednak u niektórych chorych występowały łagodne lub umiarkowane objawy obejmujące niedociśnienie, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i/lub kołatania serca, które ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych w MS wykryto blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PR w EKG) po rozpoczęciu leczenia u 4,7% chorych przyjmujących fingolimod w dawce 0,5 mg, u 2,8% chorych przyjmujących domięśniowo interferon beta-1a oraz u 1,6% chorych otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia wykryto u mniej niż 0,2% chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya 0,5 mg. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano pojedyncze zgłoszenia przemijającego, samoistnie ustępującego, pełnego bloku przedsionkowo-komorowego podczas sześciogodzinnej

obserwacji chorego od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Stan chorych samoistnie powrócił do normy. Zaburzenia przewodzenia obserwowane zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu, były zazwyczaj przemijające, bezobjawowe i ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia. Mimo iż większość chorych nie wymagała interwencji medycznej, jeden chory leczony fingolimodem w dawce 0,5 mg otrzymał izoprenalinę z powodu bloku przedsionkowo-komorowego typu Mobitz I drugiego stopnia. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano pojedyncze zdarzenia występujące z opóźnieniem w czasie pierwszych 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, w tym przemijającą asystolię i zgon z niewyjaśnionej przyczyny. Ocena tych przypadków była utrudniona z powodu jednoczesnego przyjmowania innych produktów leczniczych i/lub choroby współistniejącej. Związek tych zdarzeń z fingolimodem jest niepewny.

Ciśnienie krwi

W badaniach klinicznych w MS stosowanie produktu leczniczego Gilenya 0,5 mg było związane ze średnim zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi o około 3 mmHg oraz rozkurczowego ciśnienia krwi o około 1 mmHg obserwowanym około 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia. Wzrost ten utrzymywał się w miarę kontynuowania terapii. Nadciśnienie zgłaszano u 6,5% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% chorych otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki nadciśnienia w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia oraz pierwszego dnia leczenia, które mogą wymagać podania leków przeciwnadciśnieniowych lub odstawienia produktu leczniczego Gilenya.

Czynność wątroby

U chorych na MS leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych w MS u 8,0% oraz 1,8% chorych leczonych fingolimodem 0,5 mg wystąpił bezobjawowy wzrost aktywności ALAT w surowicy krwi odpowiednio o $\geq 3x$ GGN (górną granicę normy) i $\geq 5x$ GGN. U niektórych chorych ponowny wzrost aktywności transaminaz wątrobowych miał miejsce po wznowieniu leczenia, potwierdzając istnienie związku z produktem leczniczym. W badaniach klinicznych, wzrost aktywności ALAT odnotowywano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w czasie pierwszych 12 miesięcy. Aktywność ALAT w surowicy powróciła do normy w czasie około 2 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Gilenya. U niewielkiej liczby chorych (N=2 przy dawce 0,5 mg) ze wzrostem aktywności ALAT $\geq 5x$ GGN, którzy kontynuowali fingolimodem, aktywność enzymów wróciła do normy po około 5 miesiącach.

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych miały miejsce rzadkie zdarzenia dotyczące układu nerwowego u chorych leczonych fingolimodem w dawce 5,0 mg, w tym udary niedokrwienne i krwotoczne oraz nietypowe zaburzenia neurologiczne, takie jak incydenty zbliżone do ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia.

Zaburzenia naczyniowe

U chorych leczonych FIN w większych dawkach (1,25 mg), obserwowano rzadkie przypadki zarostowej choroby tętnic obwodowych.

Układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem, począwszy od 1. miesiąca obserwowano nieznaczne, zależne od dawki zmniejszenie FEV₁ i DLCO, które następnie ulegały stabilizacji. W 24. miesiącu, procentowe zmniejszenie przewidywanej FEV₁ względem wartości wyjściowych wynosiło 2,7% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 1,2% dla placebo, różnica ta jednak zatarła się po zakończeniu leczenia. Zmniejszenie DLCO w miesiącu 24. wyniosło 3,3% dla fingolimodu 0,5 mg oraz 2,7% dla placebo.

Chłoniaki

Obserwowano przypadki różnych typów chłoniaków, zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym śmiertelny przypadek chłoniaka z komórek B związanego z obecnością wirusa Epstein-Barr. Częstość występowania chłoniaków (z komórek B i T) po zastosowaniu produktu leczniczego Gilenya była większa w badaniach klinicznych niż spodziewana w populacji ogólnej.

Zespół hemofagocytarny

U chorych leczonych fingolimodem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu hemofagocytarnego zakończone zgonem w przebiegu zakażeń. Zespół hemofagocytarny to rzadka choroba, opisywana w związku z zakażeniami oraz różnymi chorobami autoimmunologicznymi.

Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności na podstawie ChPL Gilenya

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym ze sporadycznymi przypadkami przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego.

Po podaniu pierwszej dawki akcja serca ulega spowolnieniu w czasie godziny, a spowolnienie to osiąga maksimum w czasie 6 godzin. Efekt ten po podaniu dawki utrzymuje się w następnych dniach, chociaż jest on zazwyczaj mniej nasilony i zwykle słabnie w czasie kolejnych tygodni. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca, wraca do wartości wyjściowych średnio w czasie jednego miesiąca. Natomiast u pojedynczych chorych częstość akcji serca może nie wrócić do stanu wyjściowego do końca pierwszego miesiąca. Zaburzenia przewodzenia były przeważnie przemijające i przebiegały bezobjawowo. Zwykle nie wymagały one leczenia i ustępowały w czasie pierwszych 24 godzin leczenia. W razie konieczności, zmniejszeniu częstości akcji serca pod wpływem fingolimodu można przeciwdziałać poprzez pozajelitowe podanie atropiny lub izoprenaliny.

U wszystkich chorych należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Wszyscy chorzy powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie.

Jeżeli po podaniu produktu leczniczego Gilenya wystąpią objawy związane z bradyarytmią, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów. Jeżeli podczas monitorowania, po podaniu pierwszej dawki chory będzie wymagał interwencji farmakologicznej, należy pozostawić chorego do następnego dnia w odpowiednio wyposażonym ośrodku medycznym w celu dalszej obserwacji, a procedurę monitorowania identyczną jak podczas podania pierwszej dawki należy powtórzyć podczas podawania drugiej dawki produktu leczniczego Gilenya.

Jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca jest najmniejsza od chwili podania pierwszej dawki (sugerując, że maksymalne farmakologiczne działanie leku na serce mogło się jeszcze nie ujawnić), monitorowanie należy przedłużyć o co najmniej 2 godziny, aż do ponownego zwiększenia częstości akcji serca. Ponadto, jeśli po 6 godzinach częstość akcji serca wynosi <45 uderzeń na minutę lub zapis EKG wskazuje na wystąpienie nowego bloku przedsionkowo-komorowego co najmniej II stopnia, bądź też jeśli odstęp QTc wynosi ≥ 500 milisekund, należy przedłużyć monitorowanie (co najmniej zatrzymując chorego do następnego dnia) aż do ustąpienia tych objawów. Wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia w jakimkolwiek momencie leczenia również powinno skutkować przedłużonym monitorowaniem (co najmniej obserwacją chorego do następnego dnia).

Ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym, występowaniem w wywiadzie objawowej bradykardii lub nawracających omdleń lub u chorych z istotnym wydłużeniem QT (QTc > 470 milisekund (kobiety) lub > 450 milisekund (mężczyźni)). Ponieważ znaczna bradykardia może być źle tolerowana przez chorych na rozpoznaną chorobę niedokrwinną serca (w tym z dusznicę bolesną), chorobę naczyń mózgowych, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, zastoinową niewydolność serca, zatrzymanie krążenia w wywiadzie, niekontrolowane nadciśnienie lub ciężki bezdech senny, produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u tych chorych. Leczenie fingolimodem u tych chorych należy rozważać tylko, jeżeli przewidywane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli leczenie jest brane pod uwagę, przed jego rozpoczęciem należy zasięgnąć porady kardiologa, aby określić najbardziej odpowiedni sposób monitorowania chorego. Podczas rozpoczynania leczenia zaleca się co najmniej przedłużone monitorowanie z pozostawieniem chorego pod obserwacją do następnego dnia.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u chorych z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi leczenia lekami antyarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyną, dizopiramidem) lub klasy III (np. amiodaronem, sotalolem). Podawanie leków antyarytmicznych klasy Ia i klasy III było związane z występowaniem przypadków *torsades de pointes* u chorych z bradykardią. Ponieważ rozpoczęcie fingolimodem powoduje spowolnienie częstości akcji serca, produktu leczniczego Gilenya nie należy stosować jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya jest ograniczone u chorych otrzymujących jednocześnie leki beta-adrenolityczne, blokery kanału wapniowego spowalniające czynność serca (takie jak werapamil, diltiazem lub iwabradyna) lub inne substancje mogące zmniejszać częstość akcji serca

(np. digoksyna, środki hamujące aktywność cholinesterazy lub pilokarpina). Ponieważ rozpoczynanie leczenia fingolimodem również jest związane ze zmniejszeniem częstości akcji serca, jednoczesne stosowanie tych substancji podczas rozpoczynania leczenia może wiązać się z wystąpieniem ciężkiej bradykardii i bloku serca. Z uwagi na możliwe działanie addycyjne na czynność serca, nie należy rozpoczynać leczenia fingolimodem u chorych przyjmujących jednocześnie wyżej wymienione substancje. U tych chorych leczenie fingolimodem należy rozważać tylko, jeśli spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. Jeśli rozważa się rozpoczęcie leczenia fingolimodem, należy skonsultować się z kardiologiem odnośnie zmiany stosowanej terapii na leczenie produktami leczniczymi niepowodującymi zmniejszenia częstości akcji serca przed rozpoczęciem terapii fingolimodem. Jeśli podawanie leków zmniejszających częstość akcji serca nie może być przerwane, należy skonsultować się z kardiologiem w celu ustalenia odpowiedniego monitorowania chorego po podaniu pierwszej dawki, zaleca się co najmniej przedłużenie obserwacji do następnego dnia po podaniu dawki produktu leczniczego Gilenya.

Po wznowieniu leczenia fingolimodem mogą ponownie wystąpić działania związane z częstością akcji serca i przewodzeniem przedsionkowo-komorowym w zależności od długości przerwy w leczeniu i czasu od rozpoczęcia leczenia fingolimodem. Zaleca się takie samo monitorowanie chorego jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczęcia leczenia, jeżeli leczenie zostało przerwane na:

- jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia;
- ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia;
- ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia.

Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować, podając następną zaplanowaną dawkę.

Odstęp QT

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc w badaniach w MS, ale chorzy z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u chorych z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT.

Zakażenia

Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego Gilenya polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w czasie ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Ocena morfologii krwi jest zalecana również okresowo w trakcie leczenia, w miesiącu 3., a później przynajmniej raz na rok i w przypadku wystąpienia objawów zakażenia. Potwierdzona bezwzględna liczba limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ powinna prowadzić do przerwania leczenia do czasu powrotu do wartości wyjściowych, ponieważ w badaniach klinicznych, leczenie fingolimodem było przerywane u chorych z całkowitą liczbą limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$.

Rozpoczęcie leczenia fingolimodem należy odroczyć u chorych z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy dokonać oceny odporności chorych na wirus ospy wietrznej. Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem u chorych bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego kursu szczepienia przeciwko ospie przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV, ang. *varicella zoster virus*). U chorych z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego efektu działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie fingolimodem 1 miesiąc po szczepieniu.

Działanie produktu leczniczego Gilenya na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń. U chorych leczonych fingolimodem należy stosować skuteczne metody diagnozowania i skuteczne strategie terapeutyczne w razie wystąpienia objawów zakażenia. Należy poinformować chorych o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya.

Należy rozważyć wstrzymanie leczenia fingolimodem, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie, a przed wznowieniem leczenia należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z terapią.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego). U chorych z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi kryptokokowemu zapaleniu opon mózgowych (np. bólem głowy, któremu towarzyszą zmiany psychiczne, takie jak splątanie, omamy i (lub) zmiany osobowości) należy szybko przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku stwierdzenia kryptokokowego zapalenia opon mózgowych należy wstrzymać podawanie fingolimodu i rozpocząć odpowiednie leczenie. W razie konieczności wznowienia leczenia fingolimodem należy przeprowadzić konsultację wielodyscyplinarną (tj. z udziałem specjalisty z zakresu chorób zakaźnych).

Eliminacja fingolimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia może trwać do dwóch miesięcy, w związku z czym ostrożność względem wystąpienia objawów zakażenia należy zachować do końca tego okresu. Należy poinformować chorych o konieczności zgłaszania objawów zakażenia lekarzowi prowadzącemu podczas leczenia fingolimodem i po upływie do dwóch miesięcy od jego zakończenia.

Obrzęk płamki

Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg, przy czym występował on głównie w czasie pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeżeli w którymkolwiek momencie leczenia chorzy zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki.

Chorzy z wywiadem wskazującym na zapalenie błony naczyniowej oka oraz chorzy na cukrzycę podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia obrzęku płamki. Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u chorych na MS i z współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by chorzy na MS i z współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia fingolimodem u chorych z obrzękiem płamki. Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya, jeśli u chorego wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia fingolimodem po ustąpieniu obrzęku płamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego chorego.

Czynność wątroby

U chorych na MS leczonych fingolimodem zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza ALAT, ale także GGT i AspAT. W badaniach klinicznych u 8,0% chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotny wzrost ALAT powyżej GGN w porównaniu z 1,9% chorych z grupy placebo. Wzrost aktywności transaminaz stanowiący 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% chorych leczonych fingolimodem oraz u 0,9% chorych otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U niektórych chorych po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych, co świadczyło o związku z podawaniem fingolimodu. W badaniach klinicznych, wzrost aktywności transaminaz obserwowano w całym okresie leczenia, chociaż większość przypadków występowała w czasie pierwszych 12 miesięcy. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do normy w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem.

Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u chorych z wcześniejszym ciężkim uszkodzeniem wątroby (klasy C wg Child-Pugh) i u tych chorych produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany.

Z uwagi na immunosupresyjne właściwości fingolimodu, należy opóźnić rozpoczęcie leczenia u chorych z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby, aż do jego ustąpienia.

Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w czasie ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny. W przypadku braku objawów klinicznych, stężenie aminotransferaz wątrobowych należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się bardziej niż 5-krotnie powyżej GGN, badania kontrolne należy przeprowadzać częściej, włączając pomiar stężenia bilirubiny w surowicy oraz fosfatazy alkalicznej. Przy wielokrotnym potwierdzeniu wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych więcej niż 5-krotnie powyżej GGN, leczenie fingolimodem należy przerwać i ponownie rozpocząć tylko w przypadku, gdy aktywność transaminazy wątrobowej ulegnie normalizacji.

W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, uczucie zmęczenia, brak apetytu lub żółtaczkę i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby (np. aktywność transaminaz wątrobowych powyżej 5-krotności

GGN i/lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy). Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy uda się określić inną przyczynę uszkodzenia wątroby czy nie oraz od korzyści dla chorego wynikających z podjęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem związanym z nawrotem zaburzeń czynności wątroby.

Mimo braku dowodów świadczących o tym, że chorzy z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego Gilenya, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya u chorych ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczby limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u chorych leczonych fingolimodem. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Wpływ na ciśnienie krwi

Chorzy z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu. U chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia fingolimodem.

W badaniach klinicznych z MS u chorych leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Zwiększenie to po raz pierwszy odnotowywano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono w trakcie dalszego stosowania leku. W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane zgłaszano u 6,5% chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg oraz u 3,3% chorych przyjmujących placebo. Dlatego należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia fingolimodem.

Działania na układ oddechowy

Podczas leczenia fingolimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV₁, ang. *forced expiratory volume*) i zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusion capacity for carbon monoxide*). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Gilenya u chorych na ciężką chorobę układu oddechowego, zwłóknienie płuc i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)

W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii. Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe. Objawy PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia PRES, leczenie fingolimodem należy przerwać.

Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gilenya u chorych zmieniających leczenie z teryflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie fingolimodem. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Gilenya, należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale także zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem zaleca się wykonanie pełnego badania krwi pozwalającego stwierdzić ustąpienie wszelkich działań tych leków na układ immunologiczny chorego (tj. cytopenii).

Leczenie fingolimodem może być na ogół rozpoczynane bezpośrednio po przerwaniu leczenia interferonem lub octanem glatirameru.

U chorych leczonych fumaranem dimetylu, przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem należy zachować odpowiedni okres oczyszczania organizmu z leku, w czasie którego wyniki badania krwi powinny powrócić do stanu sprzed leczenia.

Z uwagi na długi okres półtrwania natalizumabu, po odstawieniu leku jego eliminacja zazwyczaj trwa do 2-3 miesięcy. Teryflunomid jest także wolno usuwany z osocza. Jeśli nie zastosuje się zabiegu przyspieszenia

eliminacji leku, klirens teryflunomidu z osocza może zająć od kilku miesięcy do nawet 2 lat. Zaleca się stosowanie zabiegu przyspieszenia eliminacji teryflunomidu, opisanego w charakterystyce tego produktu leczniczego lub zachowanie okresu oczyszczania organizmu z leku trwającego przynajmniej 3,5 miesiąca. Należy zachować ostrożność dotyczącą możliwego nakładania się działań na układ immunologiczny chorego podczas zmiany leczenia z natalizumabu lub teryflunomidu na leczenie fingolimodem.

Alemtuzumab ma głębokie i długotrwałe działanie immunosupresyjne. Ponieważ faktyczny czas trwania tego działania nie jest znany, nie zaleca się rozpoczynania leczenia fingolimodem po leczeniu alemtuzumabem, chyba, że korzyści z takiej terapii wyraźnie przewyższają ryzyko dla danego chorego.

Decyzję o prowadzeniu długotrwałego, jednoczesnego leczenia kortykosteroidami należy podjąć po starannym rozważeniu.

Jednoczesne podawanie z silnymi lekami indukującymi cytochrom P450

Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi cytochrom P450. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z ziołem dziurawca.

Rak podstawnokomórkowy

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Gilenya zgłaszano występowanie przypadków raka podstawnokomórkowego. Dlatego też zaleca się czujną obserwację pod kątem zmian skórnych oraz dokonanie medycznej oceny skóry w chwili rozpoczynania leczenia, po upływie co najmniej roku, a następnie przynajmniej raz w roku, biorąc pod uwagę ocenę kliniczną. W razie stwierdzenia podejrzanych zmian, chorego należy skierować do lekarza dermatologa.

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia fingolimodem, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu. Liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w czasie 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia fingolimodem może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

Dokumenty EMA (PRAC) 2015

W dokumentach *PRAC* z 2015 roku zwracano uwagę na przypadek PML u chorego otrzymującego FIN, który nie był poddany uprzednio leczeniu natalizumabem. Wspomniano także o przypadku kryptokokowego zapalenia mózgu. W dokumentach z 2012 oraz 2013 roku opisywano również ryzyko występowania zespołu hemofagocytarnego u chorych. W kolejnym dokumencie z 2013 roku opisano ryzyko aborcji spontanicznej oraz przypadki pustego jaja płodowego.

Wszystkie powyższe informacje zostały uwzględnione w aktualnej ChPL Gilenya oraz w ramach najnowszego PSUR.

Komunikaty FDA

FDA 2016

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych.

Bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy- rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya może spowodować wystąpienie bradyarytmii lub bloku przedsionkowo-komorowego, dlatego należy monitorować chorych rozpoczynających leczenie fingolimodem. Po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya spowolnienie akcji serca rozpoczyna się w ciągu godziny. Spowolnienie to osiąga maksimum w czasie 6 godzin. Podczas ciągłego stosowania leku częstość akcji serca, wraca do wartości wyjściowych średnio w ciągu jednego miesiąca. W badaniach klinicznych objawowa bradykardia po podaniu pierwszej dawki leku była zgłaszana w przypadku 0,6% chorych stosujących fingolimod oraz u 0,1% chorych otrzymujących placebo. Stosowanie produktu leczniczego Gilenya może powodować także przejściowe wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W badaniach klinicznych po podaniu pierwszej dawki leku blok przedsionkowo-komorowy I stopnia występował u 4,7% chorych stosujących fingolimod oraz u 1,6% chorych stosujących placebo. Zaburzenia przewodzenia były zwykle przejściowe i bezobjawowe. Ustępowały one w czasie 24 godzin i jedynie w niewielkiej części przypadków wymagały podania atropiny lub izoprenaliny. Po wprowadzeniu leku do obrotu w czasie 6-godzinnej obserwacji chorych po podaniu pierwszej dawki leku

obserwowano wystąpienie bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia oraz bloku przedsionkowo-komorowego z zastępczym rytmem węzłowym. Raportowano też przypadki przejściowej asystolii oraz niewyjaśniony zgon, jednak nie wykazano związku tych zdarzeń ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya.

Zakażenia - produkt leczniczy Gilenya wywołuje zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów w krwi obwodowej do 20-30% wartości wyjściowych. Jest to spowodowane odwracalnym zatrzymaniem limfocytów w tkankach limfatycznych. Efekt ten zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia (również ciężkiego). Przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszej terapii) wyniki badania pełnej morfologii krwi. Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia u chorego ciężkiego zakażenia oraz dokonać ponownej oceny korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem fingolimodu przed ponownym wdrożeniem terapii. Chory powinien być monitorowany pod kątem zakażeń również w czasie do 2 miesięcy od przerwania leczenia, ponieważ tyle wynosi czas całkowitej eliminacji leku z organizmu. Chorzy, u których występuje aktywne, ostre lub przewlekłe zakażenie powinni rozpocząć stosowanie fingolimodu dopiero po jego wyleczeniu. Przed wprowadzeniem leku do obrotu nie zgłaszano przypadków zgonów związanych z zakażeniem wirusowym u chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya. W badaniach klinicznych całkowita częstość występowania zakażeń (w tym ciężkich zakażeń) była zbliżona w grupach stosujących FIN i placebo. Stosowanie produktu leczniczego Gilenya w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, immunosupresyjnymi lub modulującymi układ odpornościowy (a także kortykosteroidów) może prawdopodobnie zwiększać ryzyko wystąpienia immunosupresji. W przypadku zmiany innego leczenia immunosupresyjnego na fingolimod należy wprowadzić odpowiednią przerwę z uwagi na możliwość wystąpienia addycyjnego efektu immunosupresyjnego. Zaleca się także, by przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca u chorych, u których nie jest znana dokumentacja dotycząca szczepień przeciwko tym wirusom lub którzy nie chorowali na ospę. U chorych z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego kursu szczepionki przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia fingolimodem. Leczenie produktem leczniczym Gilenya należy rozpocząć 1 miesiąc po szczepieniu.

PML - po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu obserwowano u chorych przypadki PML. Występowały również u chorych nie poddanych wcześniejszej ekspozycji na natalizumab oraz nie przyjmujących równocześnie terapii immunosupresyjnej/immunomodulującej. Chorzy ci otrzymywali FIN przez co najmniej 2 lata, jednakże nie stwierdzono zależności wystąpienia PML z długością leczenia. W momencie rozpoznania pierwszych objawów sugerujących PML należy przerwać podawanie FIN oraz przeprowadzić odpowiednią diagnostykę.

Obrzęk płamki - fingolimod zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płamki. Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeżeli w którymkolwiek momencie leczenia chorzy zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badania dodatkowe. W badaniach klinicznych obrzęk płamki (w tym w połączeniu z innymi zaburzeniami widzenia) występował u 0,5% chorych stosujących FIN i 0,4% chorych otrzymujących placebo. U większości chorych obrzęk płamki ustąpił samoistnie lub po podaniu leczenia po przerwaniu stosowania leku badanego. W części przypadków występowała szcążkowa utrata widzenia utrzymująca się mimo ustąpienia obrzęku płamki. Decyzję odnośnie kontynuacji leczenia u chorych, u których wystąpił obrzęk płamki, należy podjąć indywidualnie u każdego chorego w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka związanego z leczeniem. U chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka oraz chorych z cukrzycą w wywiadzie ryzyko wystąpienia obrzęku płamki jest zwiększone. Chorzy na stwardnienie rozsiane i współistniejącą cukrzycę lub z zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie powinni przejść badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz kontrolne badania okulistyczne podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii - zgłaszano rzadkie przypadki PRES u chorych stosujących produkt leczniczy Gilenya. Objawy zespołu (nagły silny ból głowy o nagłym początku, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe) są zazwyczaj odwracalne, mogą jednak prowadzić do udaru niedokrwiennego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia PRES, leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać.

Zaburzenia w obrębie układu oddechowego - podczas stosowania fingolimodu obserwowano zależne od dawki zmniejszenie FEV₁ i DLCO. Zmiany te obserwowano, poczynając od 1. miesiąca leczenia. Po 24 miesiącach zmniejszenie względem wartości początkowych FEV₁ i DLCO występowało odpowiednio u 2,8% i 3,3% chorych stosujących FIN 0,5 mg i 1,0% i 0,5% chorych otrzymujących placebo. Zmniejszenie FEV₁ ustępowało po przerwaniu leczenia. Stosując produkt leczniczy Gilenya u chorych należy wykonać badanie spirometryczne oraz ocenę DLCO.

Uszkodzenie wątroby - produkt leczniczy Gilenya może powodować wzrost aktywności enzymów wątrobowych, dlatego przed rozpoczęciem leczenia u chorych należy ocenić stężenie aminotransferaz i bilirubiny. W badaniach

klinicznych u 14% chorych leczonych fingolimodem i u 3% chorych z grupy placebo odnotowano co najmniej 3-krotny wzrost aktywności transaminaz powyżej GGN. Pięciokrotny wzrost aktywności transaminaz powyżej GGN odnotowano u 4,5% chorych leczonych fingolimodem oraz u 1% chorych otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych leczenie fingolimodem przerywano, jeśli doszło do ponad 5-krotnego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych powyżej GGN. U części chorych po wznowieniu leczenia dochodziło do ponownego wzrostu aktywności transaminaz wątrobowych. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do poziomu normalnego w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby, takich jak nudności z niewyjaśnionej przyczyny, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jądłowstręt, żółtaczkę i/lub ciemne zabarwienie moczu, należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych. Jeżeli dojdzie do znacznego uszkodzenia wątroby potwierdzonego badaniami, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya.

Uszkodzenie płodu - z uwagi na potencjalnie szkodliwy wpływ produktu leczniczego Gilenya na płód, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w czasie trwania leczenia oraz do 2 miesięcy po jego zakończeniu (czas eliminacji leku z organizmu).

Wpływ na ciśnienie krwi - w badaniach klinicznych u chorych leczonych fingolimodem obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg. Wzrost ten to po raz pierwszy raportowano po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Utrzymywał się on w trakcie dalszego stosowania leku. Nadciśnienie zgłaszano u 8% chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg oraz u 4% chorych przyjmujących placebo. Podczas leczenia fingolimodem należy monitorować ciśnienie krwi.

Rak podstawnocomórkowy - występowanie przypadków raka podstawnocomórkowego skóry jest skorelowane z przyjmowaniem fingolimodu przez chorych. W 2-letnim badaniu klinicznym z grupą kontrolną PLC, częstość występowania raka podstawnocomórkowego skóry wynosiła 2% w grupie FIN 0,5 mg oraz 1% w grupie PLC. W związku z powyższym należy ściśle monitorować stan skóry u chorych przyjmujących fingolimod.

Wpływ na układ odpornościowy - fingolimod jest obecny we krwi obwodowej i może wpływać na zmniejszenie liczby limfocytów, nawet do 2 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku. Liczba limfocytów powraca do wartości prawidłowych w czasie 1-2 miesięcy od przerwania terapii. Przed wprowadzeniem w tym okresie innych leków, należy rozważyć, czy nie wywołają one np. addycyjnego efektu immunosupresyjnego.

Reakcje nadwrażliwości - po wprowadzeniu fingolimodu do obrotu raportowano następujące reakcje nadwrażliwości: wysypkę, pokrzywkę oraz obrzęk naczynioruchowy. Przeciwwskazaniami do stosowania FIN jest występowanie reakcji nadwrażliwości w wywiadzie.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych - w badaniu klinicznym najczęściej ($\geq 10\%$ chorych) występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg były: ból głowy (25%), zwiększenie stężenia AspAT lub ALAT (15%), biegunka, nudności (13%), kaszel (12%), grypa wywołana infekcją wirusową, zapalenie zatok, ból brzucha (11%) oraz ból pleców, ból kończyn (10%). W grupie placebo jedynie ból głowy (24%), nudności (12%), biegunka oraz ból brzucha (10%) występowały u co najmniej 10% chorych. Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy występujące u 4,7% chorych stosujących FIN oraz rak podstawnocomórkowy (1% w grupie FIN). Przed wprowadzeniem leku do obrotu raportowano przypadki zaburzeń naczyniowych i chłoniaka, jednak ich związek ze stosowaniem fingolimodu nie został udowodniony.

W komunikacie FDA z 2015 r. wskazano na przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya. Odnotowano jeden przypadek PML i jeden przypadek prawdopodobnego PML u pacjentów z SM, bez uprzedniej terapii immunosupresyjnej. U jednego z pacjentów nie wystąpiły objawy, ale u obu stwierdzono obecność wirusa JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym.

W odnalezionym dokumencie na stronie FDA z 2014 r. zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak: bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy (w badaniach klinicznych objawowa bradykardia po podaniu pierwszej dawki leku była zgłaszana w przypadku 0,5% chorych stosujących fingolimod. Blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia w badaniach klinicznych po podaniu pierwszej dawki leku występował u 0,1% chorych stosujących fingolimod. Oba zaburzenia nie występowały w przypadku chorych stosujących placebo.), zakażenia (produkt leczniczy Gilenya wywołuje zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów w krwi obwodowej do 20-30% wartości wyjściowych), obrzęk płamki (w badaniach klinicznych obrzęk płamki, w tym w połączeniu z innymi zaburzeniami widzenia występował u 0,4% chorych stosujących FIN i 0,1% w grupie PLC. U większości chorych obrzęk płamki ustąpił samoistnie lub po podaniu leczenia po przerwaniu stosowania leku badanego), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, zaburzenia w obrębie układu oddechowego (podczas stosowania FIN obserwowano zależne od dawki zmniejszenie FEV1 i DLCO, które ustępowało po zaprzestaniu leczenia), uszkodzenie wątroby

(w badaniach klinicznych obserwowano 3- i 5-krotny wzrost aktywności ALAT powyżej GGN. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do poziomu normalnego w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych), uszkodzenie płodu, nadciśnienie.

W badaniu klinicznym najczęściej ($\geq 10\%$ chorych i $>PLC$) występującymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych stosujących fingolimod w dawce 0,5 mg były: ból głowy (25%), zwiększenie stężenia AspAT lub ALAT (14%), grypa wywołana infekcją wirusową (13%), biegunka (12%), ból pleców (12%) oraz kaszel (10%).

Komunikaty URPL

URPL 2015

W najnowszym dokumencie URPL do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu leczniczego Gilenya wskazano, iż odnotowano pierwszy przypadek postępującej, wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjenta z SM, przyjmującego FIN, bez wcześniejszego leczenia natalizumabem lub innymi lekami immunosupresyjnym w wywiadzie. W razie wystąpienia PML leczenie fingolimodem należy na stałe przerwać.

URPL 2013

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu fagocytarnego (HPS). W dokumencie wskazano, iż wśród chorych na SM, leczonych fingolimodem 0,5 mg/dobę zgłoszono 2 śmiertelne przypadki HPS.

Dodatkowo, należy pamiętać, że fingolimod jest lekiem immunosupresyjnym, wpływając na układ odpornościowy zwiększa ryzyko infekcji. W czasie stosowania fingolimodu zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń.

URPL 2012

W dokumentach z 2012 roku zamieszczono zalecenia dotyczące wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego w czasie rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Gilenya u chorych na RRMS.

Fingolimod może powodować przejściową bradykardię, a jego stosowanie może wiązać się z wystąpieniem bloku przedsionkowo-komorowego po podaniu pierwszej dawki leku.

W przypadku wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie FIN002, monitorowanie powinno obejmować 12-odprowadzeniowe badanie EKG w stanie wyjściowym oraz po 6 godzinach od podania pierwszej dawki leku; ciągłe, 6 godzinne monitorowanie EKG oraz pomiar ciśnienia krwi i częstości akcji serca wykonywany co godzinę. U pacjentów z objawami świadczącymi o wystąpieniu istotnie klinicznie działań na serce, monitorowanie należy wydłużyć aż do ustąpienia objawów.

W związku z przypadkami reakcji sercowo-naczyniowych, w tym przypadku zgonu z niewyjaśnionych przyczyn po przyjęciu pierwszej dawki leku, produkt leczniczy Gilenya nie powinien być stosowany u chorych, u których występuje:

- blok drugiego stopnia typu Mobitz II lub blok przedsionkowo-komorowy wyższego stopnia;
- choroba węzła zatokowego lub blok zatokowo-przedsionkowy;
- istotne wydłużenie odcinka QT (QTc >470 milisekund u kobiet lub >450 milisekund u mężczyzn);
- objawowa bradykardia, nawracające omdlenia, zawał serca lub zatrzymanie krążenia w wywiadzie;
- rozpoznana choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń mózgowych, zastoinowa niewydolność krążenia, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub ciężki zespół bezdechu sennego.
- u chorych przyjmujących leki antyarytmiczne lub zwalniające akcję serca.

U chorych wymienionych powyżej leczenie produktem leczniczym Gilenya można rozważyć jedynie, gdy przewidywane korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko.

PSUR

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków autorzy AKL wnioskodawcy odnaleźli dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania FIN w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie ADRReports odnotowano liczbę przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane z okresu do września 2017 r. (<http://www.adrreports.eu/pl/index.html>; dostęp dnia 30.10.2017 r.).

Tabela 67. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych fingolimodem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 720	Półpasiec, zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	952	Rak podstawno-komórkowy, rak piersi, czerniak złośliwy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 085	Limfopenia, leukopenia, neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	215	Nadwrażliwość, zespół zapalny w przebiegu powrotu prawidłowej odpowiedzi zapalnej, choroba układu immunologicznego
Zaburzenia endokrynologiczne	54	Nadczynność tarczycy, guzki tarczycy, niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	362	Utrata apetytu, odwodnienie, cukrzyca
Zaburzenia psychiczne	1 083	Depresja, stany lękowe, splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	4 433	Nawroty stwardnienia rozsianego, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, ból głowy
Zaburzenia w obrębie oka	1 756	Obrzęk płamki żółtej, zamazany obraz, pogorszenie wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	190	Zawroty głowy, ból ucha, szumy uszne
Zaburzenia serca	1 753	Bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	642	Nadciśnienie, niedociśnienie, krwotok
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 083	Duszność, kaszel, ból jamy ustno-gardłowej
Zaburzenia żołądka i jelit	1 326	Nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	351	Choroba wątroby, zaburzenie czynności wątroby, uszkodzenie komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	875	Wysypka, świąd, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 189	Słabość mięśni, ból pleców, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	412	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu, częstomocz, chromaturia
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	177	Samoistne poronienie, przedwczesny poród

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej występujące zaburzenia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	199	Dysplazja nabłonka szyjki macicy, krwotok z pochwy, guzki w piersiach
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	56	Ślepotą barw
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 225	Zmęczenie, zaburzenia chodu, osłabienie
Badania diagnostyczne	4 364	Zmniejszona liczba limfocytów, zmniejszona liczba białych krwinek, obniżone tętno
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 323	Upadki, przepisanie zbyt małej dawki, nieodpowiedni schemat dawkowania leków
Uwarunkowania społeczne	17	Trudności z wykonywaniem codziennych czynności, osoba leżąca, osoba poruszająca się na wózku
Procedury medyczne i chirurgiczne	11	Aborcja
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	6	Jakość produktu, właściwości fizyczne produktu, sposób używania urządzenia

4.3. Komentarz Agencji

Autorzy AKL wnioskodawcy odnaleźli 19 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: CADTH 2013, Correale 2015, Del Santo 2012, English 2015, Fogarty 2016, Hadjigeorgiou 2013, Hegen 2016, Hutchinson 2014, La Mantia 2016, Mendes 2016, Menzin 2013, Oh 2013, Roskell 2012, Sanford 2014, Torkildsen 2016, Tramacere 2015, Tsigoulis 2016, Wingerchuk 2014, Zintzaras 2012. Szczegółowa charakterystyka odnalezionych badań wraz z opisami wniosków autorów przedstawiono w AKL wnioskodawcy, rozdział 8.5. „Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy”.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

- dla populacji SOT włączono jedenaście badań. W ocenie działania fingolimodu wykorzystano sześć badań: dwa z nich to badania randomizowane podwójnie zaślepienie (FREEDOMS i FREEDOMS II), trzy to przedłużenia badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych (przedłużenie badania FREEDOMS, LONGTERMS oraz TRANSFORMS). Włączono również jedno badanie dotyczące bezpieczeństwa będące zintegrowaną analizą badań prospektywnych (Kappos 2014), które wykorzystano do uzupełnienia danych z badania FREEDOMS jak i do oceny długoterminowego bezpieczeństwa fingolimodu. W analizie terapii alternatywnych dla fingolimodu wykorzystano pięć badań: przedłużenie badania randomizowanego podwójnie zaślepionego (Johnson 2003 / Ford 2006), jedno badanie obserwacyjne, retrospektywne bez grupy kontrolnej (XPERIENCIA-5), jedno obserwacyjne, retrospektywne z grupą kontrolną (Izquierdo 2015), jedno badanie obserwacyjne, prospektywne z grupą kontrolną (Rio 2005) oraz jedno badanie obserwacyjne, prospektywne bez grupy kontrolnej (Sindic 2005). Grupy kontrolne w tych badaniach nie były uwzględniane w analizie, gdyż nie spełniają kryteriów włączenia. W badaniach: FREEDOMS oraz FREEDOMS II porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem BSC. W badaniu LONGTERMS analizowano długoterminową skuteczność fingolimodu. Z kolei w przedłużeniach do badań FREEDOMS i TRANSFORMS oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo opiniowanej technologii. W badaniu Kappos 2014 oceniano profil bezpieczeństwa fingolimodu. W pozostałych badaniach włączonych do analizy oceniono skuteczność terapii stanowiących alternatywę dla FIN. W badaniach XPERIENCIA-5, Johnson 2003 / Ford 2006 oraz Sindic 2005 oceniano długoterminową skuteczność octanu glatirameru, w badaniu Izquierdo 2015 porównano skuteczność GA względem innych terapii stosowanych w RRMS, natomiast w badaniu Rio 2005 oceniano skuteczność interferonów beta (różne interferony były analizowane łącznie).
- dla populacji RES włączono cztery badania. Trzy z nich są badaniami randomizowanymi podwójnie zaślepienymi (FREEDOMS, TRANSFORMS oraz AFFIRM), natomiast badanie Prosperini 2016 to badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloramienne. W badaniach FREEDOMS i TRANSFORMS porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem odpowiednio: placebo i interferonu beta-1a. W badaniu Prosperini 2016 w przypadku grupy chorych z populacji RES RRMS porównywano skuteczność fingolimodu względem natalizumabu lub interferonu beta (IFN beta-1a lub IFN beta-1b). Z tego badania, z uwagi na przyjęte kryteria włączenia do analizy, nie włączono grupy, w której uczestniczyli chorzy z RRMS. W badaniu AFFIRM oceniano skuteczność natalizumabu względem placebo/BSC (posłużyło ono do wykonania porównania pośredniego skuteczności FIN vs NAT, wspólną referencją stanowiło BSC).

W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dla porównania fingolimodu z BSC, szczegółowe wyniki tych badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze liczne ograniczenia niniejszej analizy, które szczegółowo opisane zostały w rozdziale 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

Populacja SOT RRMS

W przypadku populacji SOT RRMS wniosek refundacyjny dotyczy możliwości stosowania fingolimodu powyżej 60 miesięcy (fingolimod jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.46, lecz okres jego stosowania jest ograniczony do maksymalnie 60 miesięcy). W niniejszej AWA przedstawiono wyniki AKL wnioskodawcy odnoszące się do zestawienia stosowania fingolimodu w okresie 24 miesięcy vs fingolimod > 24 miesiące oraz fingolimod stosowany co najmniej 60 miesięcy vs octan glatirameru i interferon beta 1-b stosowane również ponad 60 miesięcy. Poniższe wyniki stanowią jedynie zestawienie wyników badań, nie stanowią zatem podstawy do wnioskowania o różnicach pomiędzy porównywanymi technologiami.

FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.

Ocenę skuteczności FIN 24 mies. w porównaniu z FIN >24 mies. przedstawiono na podstawie zestawienia danych z badań FREEDOMS oraz FREEDOMS II z danymi z przedłużeń badań FREEDOMS (48 m-cy) i TRANSFORMS (54 mies.) oraz z danymi z badania LONGTERMS (>84 mies.).

Roczna częstość rzutów choroby pozostaje na względnie stałym poziomie pomiędzy 24 (ARR = 0,18 (0,15; 0,22) a 84 (ARR = 0,18 (b/d) miesiącem obserwacji, co wskazuje na utrzymującą się przy długim stosowaniu skuteczność fingolimodu w tym zakresie.

Szansa na niewystąpienie rzutu choroby zmniejsza się stopniowo w czasie, w 24 miesiącu prawdopodobieństwo braku rzutu choroby wyniosło 70,4% (66,0; 74,8), natomiast w 84 miesiącu prawdopodobieństwo to wyniosło 55-56% (b/d).

W pierwszych 2 latach leczenia u większości chorych nie stwierdza się postępu niesprawności - 87,5% (84,3 – 90,7), odsetek ten stopniowo obniża się w czasie i w 84 miesiącu wyniósł 53-70% (b/d).

Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd stwierdza się u wysokiego odsetka chorych po 24 miesiącach (89,7%), podobny odsetek utrzymuje się także w kolejnych latach – 82,9% w 84 miesiącu obserwacji. Z upływem czasu u coraz większego odsetka chorych obserwowano brak nowych lub nowopowiększonych ognisk – dla 24 mies. obserwacji 50,5%, w 84 mies. obserwacji 77,9%. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd jak i nowych lub nowopowiększonych ognisk w obrazach T2-zależnych łącznie rośnie wraz z upływem czasu – dla 24 mies. obserwacji 50,7%, w 84 mies. obserwacji 76,2%.

Zmniejszanie objętości mózgu najskuteczniej jest hamowane w początkowych latach terapii. Z upływem czasu zmniejszenie pogłębia się. W 24 mies. obserwacji zaobserwowano średni spadek objętości o 0,84 mm³ (SD – 1,31), natomiast w 84 miesiącu spadek ten wyniósł 2,8 mm³ (b/d).

Analiza bezpieczeństwa:

Najdłuższe odnalezione badania przeprowadzone z udziałem chorych leczonych FIN trwały >84 miesiące (badania: LONGTERMS i Kappos 2014). Odnaleziono także 2 badania z krótszym okresem obserwacji (przedłużenia badań FREEDOMS i TRANSFORMS). Przedstawiono jedynie te punkty końcowe, które analizowano jednocześnie w badaniu FREEDOMS lub FREEDOMS II oraz w badaniach LONGTERMS i Kappos 2014. Ocenę bezpieczeństwa FIN 24 mies. w porównaniu z FIN >24 mies. przedstawiono na podstawie zestawienia danych z badań FREEDOMS oraz FREEDOMS II z danymi z badań długoterminowych, czyli z przedłużeniami badań FREEDOMS i TRANSFORMS oraz z danymi z badań LONGTERMS i Kappos 2014.

Przez większość czasu, w którym stosowano fingolimod, nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu (do 48 mies. obserwacji), jednak w okresie obserwacji wynoszącym ponad 84 miesiące stwierdzono łącznie 13 zgonów, co stanowi ok. 0,4% pacjentów.

Z upływem czasu widoczny jest wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ok. 10-15% w 24 mies. okresie obserwacji do ok. 17-27% w okresie obserwacji powyżej 84 miesięcy).

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u większości chorych poddawanych terapii fingolimodem (>94%), częstość ta pozostaje na stałym poziomie w długim okresie obserwacji.

FIN \geq 60 mies. vs GA i IFN beta-1b \geq 60 mies.

W celu porównania skuteczności FIN stosowanego przez co najmniej 60 miesięcy z wybranymi komparatorami stosowanymi również przez co najmniej 60 miesięcy, wykonano zestawienie długoterminowych danych z badań. Dla fingolimodu odnaleziono tylko jedno badanie, w którym przedstawiono skuteczność co najmniej 60 miesięcy – jest to badanie LONGTERMS. Z kolei dla wskazanych potencjalnych komparatorów odnaleziono badania dla octanu glatirameru (publikacje: Izquierdo 2015, Arnal-Garcia 2014 (badanie XPERIENCIA-5), Ford 2006/Johnson 2003 oraz Sindic 2005) i interferonu beta-1b (publikacja Rio 2005). Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Poniższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Na podstawie zestawienia wyników uwzględnionych badań można zauważyć, że roczna częstość rzutów raportowana w badaniach dla FIN jest niższa niż w przypadku badań dla GA oraz INFB.

Wyniki badań dla octanu glatirameru w ocenie szans na niewystąpienie rzutu choroby są niespójne (badanie Arnal-Garcia 2014 – 80,2%; badanie Johnson 2003 – 25,7%). Rozbieżności mogą wynikać z różnej metodyki badań (m. in.: XPERIENCIA-5 – badanie retrospektywne obserwacyjne; Johnson 2003 - przedłużenie badania eksperymentalnego).

Brak postępu niesprawności stwierdza się u większego odsetka chorych leczonych GA (89,3%) niż u chorych stosujących FIN (53-70%). Należy jednak zauważyć, że dane pochodzą z różnych okresów obserwacji. Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

W odniesieniu do poprawy stopnia niesprawności odnalezione dane sugerują, że większy odsetek chorych doświadczy tej poprawy stosując GA (25,4%) niż FIN (4,7%). Należy jednak zauważyć, że badania, które uwzględniono w analizie różnią się okresem obserwacji. Brak zmian w stopniu niesprawności stwierdzono u większego odsetka chorych stosujących FIN (74,2%) niż u chorych, którym podawano GA (37,3%). Należy wspomnieć o różnicach w okresach obserwacji. Łączna analiza poprawy lub braku zmian stopnia niesprawności sugeruje wyższy odsetek takich pacjentów wśród stosujących FIN (78,9%) niż GA (53,3% - 69,3%). Należy zwrócić uwagę na znaczny rozrzut wyników dla GA oraz o różnicach w okresach obserwacji. Najmniejszy odsetek chorych, u których nastąpiło pogorszenie stopnia niesprawności obserwowano u pacjentów stosujących FIN (21,1%), wśród stosujących GA odsetek ten jest zróżnicowany i wyższy (25,0% - 37,3%).

Analiza bezpieczeństwa:

Ze względu na brak danych nie było możliwe przedstawienie wyników dla porównania FIN \geq 60 mies. vs GA i IFN beta-1b \geq 60 mies.

Populacja RES RRMS

W przypadku populacji RES RRMS w niniejszej AWA przedstawiono wyniki porównań z aktywnymi komparatorami (interferon beta oraz natalizumab), wyniki porównujące fingolimod z BSC w populacji RES RRMS przedstawiono szczegółowo w AKL wnioskodawcy.

FIN vs IFN beta

Skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. przedstawiono na podstawie wyników z badania eksperymentalnego TRANSFORMS (publikacja Cohen 2013). Okres obserwacji wyniósł 12 miesięcy, przedstawiono wyniki dla podgrupy RES RRMS, która stanowiła jedynie około 6,5% pacjentów, dodatkowo analiza populacji RES wykonano została post-hoc, powyższe wpływa na zaburzenie (utrata) randomizacji, co ogranicza wiarygodność wyników dla tego porównania. Ponadto, na podstawie badania obserwacyjnego Prosperini 2016, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego skuteczności praktycznej FIN względem IFN beta. W ramieniu dla komparatora chorzy stosowali IFN beta-1a s.c. (N=51) oraz IFN beta-1b (N=42). Łącznie w grupie badanej analizowano 63 chorych, a w grupie kontrolnej 93 chorych. Po dopasowaniu chorych pod względem danych demograficznych zebranych na początku badania (ang. propensity score matching), w obu grupach oceniano po 40 chorych.

NEDA-3 (ang. no evidence of disease activity – brak aktywności choroby) - punkt końcowy złożony definiowany jako brak rzutów choroby, postępu niesprawności oraz radiologicznej aktywności choroby. Im wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono brak aktywności choroby, tym skuteczność leczenia jest wyższa. W obserwacyjnym badaniu Prosperini 2016 w populacji ogólnej, brak objawów aktywności choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące, stwierdzono u około 65% w grupie otrzymującej fingolimod oraz u blisko 40% w grupie stosującej IFN beta (OR = 2,75 (1,42; 5,33); RD = 0,25 (0,09; 0,40)). Różnice między grupami były

istotne statystycznie, a wartość NNT oszacowano na 4. Wyniki dla populacji dopasowanej wskazują na nieco wyższą przewagę FIN, jednakże należy zauważyć, iż w publikacji autorzy wskazali na brak istotności statystycznej (wartość $p = 0,16$).

Różnica między grupami w ocenie rocznej częstości rzutów choroby w badaniu TRANSFORMS w grupie FIN względem IFN beta-1a i.m. nie była istotna statystycznie. W obserwacyjnym badaniu Prosperini 2016 w czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji istotnie statystycznie rzadziej raportowano rzuty choroby w grupie FIN niż w grupie otrzymującej IFN beta. W populacji dopasowanej rzut choroby raportowano u 20% pacjentów stosujących FIN i 42,5% pacjentów stosujących INF beta (OR = 0,34 (0,12; 0,92); RD = -0,22 (-0,42; -0,03)), różnica istotna statystycznie. Ocena czasu do wystąpienia rzutu choroby nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między FIN a INF beta (HR = 0,48 (0,20; 1,12), $p = 0,19$).

W grupie chorych otrzymujących IFN beta, ocena postępu niesprawności na podstawie EDSS raportowano w badaniu Prosperini 2016 częściej niż w grupie stosującej FIN (populacja dopasowana odpowiednio 27,5% vs 10%; populacja ogólna 17,2% vs 15,9%), różnice te nie wykazały istotności statystycznej. W przypadku redukcji niesprawności poprawę stwierdzano wyłącznie w grupie FIN (populacja ogólna 7,9%; populacja dopasowana 5,0%), przy czym różnice IS stwierdzono jedynie w populacji ogólnej (OR = 12,70 (2,08; 77,61); RD = 0,08 (0,01; 0,15)). Nie stwierdzono różnic w ocenie czasu do postępu niesprawności potwierdzonej po 6 miesiącach u chorych w grupie FIN względem grupy IFN beta (HR = 0,39 (0,12; 1,25)).

W badaniu obserwacyjnym Prosperini 2016, zmiany w obrazie MRI (definiowane jako ≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) u chorych w grupie FIN stwierdzano blisko dwukrotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej (27% vs 55%). Uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie różnice między grupami, świadczące na korzyść fingolimodu. Wartość OR w populacji dopasowanej oszacowano na 0,31 (0,12; 0,79), natomiast RD = -0,28 (-0,48; -0,07). Ocena czasu do wystąpienia zmian w obrazie MRI nie wykazała znamienych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (HR = 0,50 (0,24; 1,05), $p = 0,13$).

Analiza liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w badaniu TRANSFORMS nie wykazała istotnych różnic między grupami (FIN vs IFN beta). W publikacji podano, iż różnica między grupami wynosiła 40%, brak jest jednak IS. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w grupie FIN z badania TRANSFORMS była istotnie niższa niż w grupie IFN beta, w publikacji podano, iż różnica między grupami wynosiła 64%.

Ocena zmian objętości mózgu po 12 miesiącach okresu obserwacji w badaniu TRANSFORMS nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między FIN a INF beta (wartość $p = 0,15$).

Analiza bezpieczeństwa:

Poniżej przedstawiono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie badania TRANSFORMS (publikacja Khatri 2014) w odniesieniu do oceny występowania zdarzeń niepożądanych w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych, tj. 83,6% w grupie FIN oraz u 94,0% w grupie IFN beta-1a i.m. Różnica między grupami była istotna statystycznie (OR = 0,33 (0,16; 0,67); RD = -0,10 (-0,17; -0,04)).

Znamiona melanocytowe występowały częściej w grupie FIN w porównaniu do INF beta, różnica nie była jednak istotna statystycznie.

Ból oraz zawroty głowy występowały ze zbliżoną częstością w obu porównywanych grupach, nie odnotowano różnic IS w tych punktach końcowych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zapalenia nosogardzieli, grypy, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz kaszlu u chorych otrzymujących FIN względem chorych otrzymujących IFN beta-1a i.m. przez okres 12 miesięcy.

Biegunka oraz nudności występowały z podobną częstością w obu grupach, nie odnotowano różnic IS pomiędzy FIN a INF beta w tych punktach końcowych.

Ból mięśni występował IS rzadziej w grupie FIN w porównaniu do grupy INF beta (OR = 0,34 (0,14; 0,84); RD = -0,07 (-0,12; -0,01)), również ból pleców i ból kończyn występowały częściej w grupie INF beta, jednak różnice nie wykazały IS.

Objawy grypopodobne oraz gorączka występowały IS częściej w grupie INF beta w porównaniu do grupy FIN (odpowiednio: OR = 0,06 (0,03; 0,13); RD = -0,40 (-0,48; -0,33) / OR = 0,12 (0,05; 0,29);

RD = -0,19 (-0,25; -0,12)), natomiast pod względem zmęczenia nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Wzrost aktywności ALAT obserwowano IS częściej w grupie FIN w porównaniu z grupą INF beta (OR = 4,58 (1,51; 13,90); RD = 0,07 (0,02; 0,12)).

FIN vs NAT – porównanie bezpośrednie (badanie obserwacyjne Prosperini 2016)

Brak objawów aktywności choroby uwzględniający wystąpienie rzutu choroby, postęp niesprawności oraz zmiany w obrazie MRI (NEDA-3) raportowano u wyższego odsetka chorych leczonych NAT w porównaniu do chorych leczonych FIN (odpowiednio 63,5-67,5% vs 71,7-75,0%), różnice nie wykazały jednak istotności statystycznej. Częstość występowania rzutów choroby była wyższa w grupie leczonej FIN w porównaniu do grupy leczonej NAT (odpowiednio 19,0-20,0% vs 12,5-15,0%), różnice nie wykazały jednak istotności statystycznej. Różnica w czasie do wystąpienia rzutu choroby nie była istotna statystycznie (HR = 1,01 (0,25; 4,0)).

Postęp niepełnosprawności raportowano częściej w przypadku pacjentów przyjmujących FIN niż u pacjentów stosujących NAT (odpowiednio 10,0-15,9% vs 5,0-8,3%), różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej. W przypadku redukcji niepełnosprawności wykazano różnicę IS na korzyść NAT względem FIN w populacji ogólnej (odpowiednio 21,7% i 7,9% pacjentów wykazało redukcję niesprawności; FIN vs NAT OR = 0,31 (0,10; 0,94); RD = -0,14 (-0,26; -0,01). W przypadku populacji dopasowanej również wyższy odsetek pacjentów stosujących NAT wykazał redukcję niepełnosprawności w porównaniu do pacjentów stosujących FIN (odpowiednio 20,0% vs 5,0%), jednak różnica ta nie wykazała IS. Ocena czasu do stwierdzenia postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach nie wykazała różnic istotnych statystycznie między grupą FIN a grupą NAT (HR = 2,5 (0,19; 12,5)).

Zmiany w obrazie MRI (definiowane jako co najmniej 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub co najmniej 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) podczas 24-miesięcznego leczenia stwierdzono u wyższego odsetka pacjentów stosujących FIN w porównaniu do NAT (około 27% w grupie FIN oraz około 22% w grupie NAT), jednak różnice te nie wykazały IS.

FIN vs NAT w populacji RES RRMS – porównanie pośrednie

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT (przez wspólną referencję – PLC/BSC) została oceniona na podstawie porównania pośredniego punktów końcowych z badań FREEDOMS (publikacja Devonshire 2012, abstrakt + poster konferencyjny Havrdova 2011 i abstrakt konferencyjny Radue 2012a), oraz AFFIRM (publikacje Hutchinson 2009, AWA 2016). W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W ramach porównania pośredniego możliwe było przedstawienie wyników dla następujących punktów końcowych: roczna częstość rzutów; progresja choroby oraz zmiany w obrazie MRI. Uwzględnienie pozostałych punktów końcowych z analizowanych badań, nie było możliwe, ponieważ były to jedyne zbieżne punkty końcowe rozpatrywane w populacji RES RRMS w badaniach FREEDOMS i AFFIRM. Powodem rozbieżności był m.in. odmienny sposób prezentacji danych w badaniach. Pomimo tego, iż metodyka badań sugeruje, iż są to dowody naukowe najwyższej jakości, porównanie to obciążone jest dużym ryzykiem błędu i wnioskowanie na podstawie tych wyników nie cechuje się wysoką wiarygodnością.

Oba porównywane leki skutecznie redukowały roczną częstość rzutów. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między FIN a NAT w odniesieniu do tego punktu końcowego (MD = 0,68 (-0,09; 1,45), brak IS).

Należy zwrócić uwagę na odmiennie definicje potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności na podstawie badań FREEDOMS oraz AFFIRM:

- FREEDOMS - wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach, przy jednoczesnym braku rzutu w czasie oceny oraz wszystkich wynikach w podskalach EDSS spełniających kryteria progresji niesprawności;
- AFFIRM - wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS u chorych z początkowym wynikiem co najmniej 1 punkt w skali EDSS lub o co najmniej 1,5 punktu u chorych z początkowym wynikiem 0 w skali EDSS, utrzymujący się przez 3 miesiące.

W czasie 24 miesięcy nie wykazano znamienych statystycznie różnic między FIN a NAT w przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności (HR = 1,55 (0,44; 5,45), brak IS). W przypadku częstości występowania potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności w czasie 24 miesięcy nie wykazano różnic IS między grupami otrzymującymi FIN i NAT (OR = 1,55 (0,41; 5,91); RD = 0,08 (-0,13; 0,29)).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami FIN i NAT w przypadku liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd (MD = 1,85 (-0,62; 4,32), brak IS). W czasie 24 miesięcy

nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych pomiędzy FIN a NAT (MD = 4,00 (-8,83; 16,83)).

Analiza bezpieczeństwa:

Ze względu na brak możliwości porównania bezpieczeństwa FIN względem NAT, które cechowałoby się wysoką wiarygodnością, autorzy AKL wnioskodawcy zdecydowali o przeprowadzeniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa tych leków. Analizę bezpieczeństwa FIN względem NAT przedstawiono na podstawie porównania pośredniego randomizowanych badań klinicznych FREEDOMS i AFFIRM

Na podstawie porównania pośredniego FIN vs NAT nie wykazano różnic IS w żadnym z analizowanych punktów końcowych, należy jednak mieć na uwadze niską wiarygodność przedstawionego porównania pośredniego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest określenie opłacalności zmiany zapisów w Programie lekowym, dotyczących ograniczenia maksymalnego czasu stosowania fingolimodu do 60 miesięcy w przypadku populacji SOT RRMS (aktualnie refundacja ograniczona do maksymalnego okresu leczenia wynoszącego 60 miesięcy) oraz określenie opłacalności finansowania fingolimodu w populacji chorych na RES RRMS bez ograniczenia czasu terapii (aktualnie brak refundacji w tej populacji).

Populacja

Pacjenci z rozpoznaniem ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego:

- **SOT RRMS** – populacja z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym lekiem pierwszego rzutu.
- **RES RRMS** – populacja z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.

Interwencja

- Fingolimod (FIN)

Komparator

SOT RRMS:

- Interferon beta (INF)
- Octan glatirameru (GA)

RES RRMS:

- Natalizumab (NAT) – jedynie w populacji chorych z ujemnym wynikiem przeciwciał anti-JCV),
- Interferon beta (IFN).

W analizie ekonomicznej nie porównywano się z leczeniem wspomagającym (BSC), ponieważ w praktyce klinicznej dostępne są refundowane aktywne komparatory, czyli leki modyfikujące przebieg choroby (DMT), podczas gdy mechanizm działania BSC polega jedynie na łagodzeniu objawów choroby. W analizie ekonomicznej nie wykonano ponadto porównania z komparatorami zdefiniowanymi w Analizie problemu decyzyjnego, dla których nie było możliwe wykonanie porównań lub zestawień w ramach Analizy klinicznej (fumaran dimetylu i peginterferon beta 1-a w przypadku SOT RRMS oraz peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu i octan glatirameru w przypadku RES RRMS).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Komentarz Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku porównania FIN z NAT zastosowano CUA pomimo braku różnic IS w zdecydowanej większości punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu tych technologii. Podejście takie wynika z założenia, że NAT stosowany jest obecnie przez maksymalnie 60 miesięcy (zgodnie z zapisami funkcjonującego programu lekowego), natomiast fingolimod stosowany jest dożywno (do utraty skuteczności leczenia). W obecnej sytuacji refundacyjnej podejście takie jest uzasadnione, jednak w przypadku zniesienia ograniczenia czasowego stosowania NAT niniejsza analiza nie będzie miarodajna – w takim przypadku zasadne byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Ze względu na m. in. sposób finansowania wnioskowanej technologii (program lekowy – bezpłatnie dla pacjenta) wyniki z obu perspektyw są bardzo zbliżone, z tego powodu w niniejszej AWA zaprezentowane zostaną jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego (szczegółowe wyniki dla perspektywy poszerzonej znajdują się w AE wnioskodawcy, rozdział 10. „Wyniki analizy”).

Horyzont czasowy

Analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (około 51 lat w przypadku populacji SOT oraz 57 lat w przypadku populacji RES). Różnice w długości horyzontu czasowego wynikają z przyjętego założenia, że długość trwania choroby na początku modelowania w populacji SOT wynosi średnio 8,4 roku, natomiast w populacji RES około 2,4 roku – na podstawie badania Prosperini 2016.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty podania i przepisania leku, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia rzutu choroby, koszty leczenia objawowego, koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji, koszty PML.

Pozostałe kategorie kosztów: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML) uznano za nieróżniące, nie były zatem brane pod uwagę w obliczeniach.

Model

Analizę ekonomiczną i Analizę wpływu na budżet wykonano wykorzystując zintegrowany model Markowa wykonany de novo. Podejście takie zastosowano za wytycznymi ISPOR 2013 odnośnie chorób przewlekłych, do których należy stwardnienie rozsiane. Zaletą zintegrowanego modelowania w obu analizach jest zapewnienie, że dane wejściowe i potrzebne założenia są spójne i dzielą większość elementów.

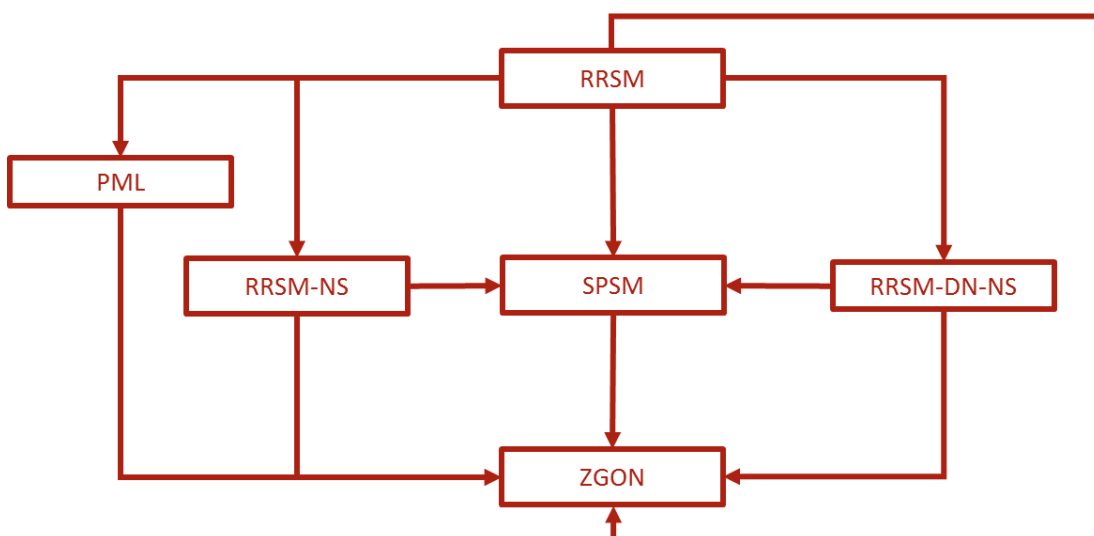
W modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki porównania dla FIN względem IFN oraz GA stosowanych w Polsce w leczeniu SOT RRMS oraz wyniki porównania dla FIN względem NAT (w populacji chorych z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-JCV) oraz IFN stosowanych w Polsce w leczeniu RES RRMS. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach Analizy klinicznej oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013. Zgodnie z przebiegiem choroby, w modelu uwzględniono sześć stanów:

- ustępująco nawracająca postać stwardnienia rozsianego (RRMS),
- wykluczenie z programu z powodu stwierdzenia nieskuteczności leczenia (RRMS-NS),
- wykluczenie z programu z powodu stwierdzenia działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu (RRMS-DN-NS),
- wtórna postępująca postać stwardnienia rozsianego (SPSM),
- postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML),
- zgon.

Zmiana pomiędzy stanami mogła zachodzić w cyklach rocznych (co odpowiada okresowym ocenom skuteczności leczenia w Programie lekowym). Ze względu na długi cykl zastosowano korektę połowy cyklu. Strukturę wykorzystanego modelu przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Struktura modelu farmakoekonomicznego

Struktura modelu wygląda identycznie dla obu populacji (RES oraz SOT RRMS). Efekty zdrowotne w obu populacjach są modelowane niezależnie. Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu jest stan RRMS. Stan ten nie jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory, po opuszczeniu tego stanu, nie może do niego powrócić. Chory pozostaje w tym stanie tak długo, aż przejdzie do któregoś z pozostałych stanów w modelu.

Stan RRMS-NS jest stanem przejściowym. Chory trafia do tego stanu w przypadku spełnienia kryteriów nieskuteczności określonych w Programie lekowym. Chory po trafieniu do tego stanu ze stanu RRMS stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego. Chory pozostaje w tym stanie do momentu progresji do postaci wtórnie postępującej (SPSM) lub zgonu.

Stan RRMS-DN-NS jest stanem przejściowym. Chory trafia do tego stanu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się rutynowemu postępowaniu lub w przypadku jednoczesnego wystąpienia nieskuteczności i działań niepożądanych. Chory po trafieniu do tego stanu ze stanu RRMS stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego. Chory pozostaje w tym stanie do momentu progresji do postaci wtórnie postępującej lub zgonu.

Stan SPSM jest stanem przejściowym. Chory trafia do stanu SPSM w wyniku progresji choroby do postaci wtórnie postępującej. Stan zdrowia chorego ulega znacznemu pogorszeniu w związku z progresją niesprawności. Chory po trafieniu do tego stanu stosuje terapie określone na podstawie badania ankietowego. Chory pozostaje w tym stanie do zgonu.

Stan PML jest stanem przejściowym. Chory może trafić do stanu PML, czyli postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii ze stanu RRMS, jedynie w wyniku leczenia natalizumabem. Pacjenci trafiający do tego stanu mają zwiększone ryzyko zgonu w pierwszym roku leczenia i mogą z niego przejść tylko do stanu zgonu.

Stanem końcowym w modelu jest stan zgon. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich pozostałych stanów.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe deterministyczne analizy wrażliwości oraz probabilistyczną wielokierunkową analizę wrażliwości. W poniższych tabelach przedstawiono testowane parametry wraz z ich wartościami oraz w przypadku analizy probabilistycznej przyjętymi rozkładami zmiennych.

Tabela 68. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych	Alter	0% dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych	Wartość alternatywna na podstawie Wytycznych AOTMiT
Zmiana EDSS FIN i NAT	Uśredniony	Alter	indywidualny	Biorąc pod uwagę wyniki Analizy klinicznej, w której nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności fingolimodu i natalizumabu w zakresie liczby rzutów, czasu do progresji niesprawności w skali EDSS i zmian w obrazach MRI, w analizie podstawowej uśredniono efekty cząstkowe i liczbę rzutów obu terapii. W analizie wrażliwości modelowano skuteczność tych terapii w oparciu o indywidualne krzywe przeżycia wygenerowane w oparciu o dane Kaplana-Meiera (tj. modelowano nieistotne statystycznie różnice) a także indywidualną liczbę rzutów. W kolejnym wariacie modelowano te punkty końcowe w oparciu o dane dla fingolimodu.
	Uśredniony	Alter	FIN	
Liczba rzutów FIN i NAT	Uśredniony	Alter	indywidualny	
	Uśredniony	Alter	FIN	
Zmiany MRI FIN i NAT	Uśredniony	Alter	indywidualny	
	Uśredniony	Alter	FIN	
Koszty komparatorów	Koszt – obwieszczenie (PLN)	Alter	Koszt – dane refundacyjne (PLN)	W analizie podstawowej koszty substancji leczniczych oszacowano na podstawie oficjalnych cen z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym koszty leków oszacowano na podstawie wartości refundacji z danych NFZ.
Modelowanie czasu do SPSM	Tremlett 2008	Alter	Koch 2008	Czas do wystąpienia SPSM modelowano w analizie podstawowej na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z publikacji Tremlett 2008. W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne dane z publikacji Koch 2008.
Koszt leczenia rzutu jednostkowy	3 809,27	Alter	3 640,00	W odniesieniu do kosztów testowano alternatywne wartości kosztów podania terapii: FIN, NAT, IFN, GA i FD oraz koszt leczenia rzutu.
Koszt podania FIN	416,00	Alter	1 248,00	
Koszt podania NAT	6 104,89	Alter	1 356,64	
Koszt podania IFN	416,00	Alter	1 248,00	
Koszt podania GA	416,00	Alter	1 248,00	
Koszt podania FD	416,00	Alter	1 248,00	
Rozkład progresji EDSS RES	Rozkład log-normalny	Alter	Rozkład Weibulla	W ramach analizy efektów zdrowotnych przetestowano założenia dotyczące wyboru rozkładów prawdopodobieństwa dla czasu przeżycia wolnego od progresji niesprawności w skali EDSS (w populacji RES RRMS testowano rozkład Weibulla i log-logistyczny, natomiast w populacji SOT RRMS testowano rozkład Gompertza i log-logistyczny – odpowiednio drugi i trzeci najlepiej dopasowany rozkład) oraz dla czasu przeżycia wolnego
	Rozkład log-normalny	Alter	Rozkład log-logistyczny	
Rozkład progresji EDSS SOT	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Gompertza	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład log-logistyczny	od zmian w obrazach MRI (testowano rozkład Weibulla i log-logistyczny – odpowiednio drugi i trzeci najlepiej dopasowany rozkład).
Zmiany MRI: wybrany rozkład	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Weibulla	
	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład log-logistyczny	
Badanie bazowe	Prosperini 2016	alter	AFFIRM	Modelując hazard progresji niesprawności za pomocą porównania pośredniego oszacowano przeciętne efekty cząstkowe wynikające z randomizacji pacjentów do poszczególnych badań: AFFIRM, Prosperini 2016 oraz FREEDOMS. W analizie podstawowej uwzględniono efekt cząstkowy z badania Prosperini 2016, które nie ty ko jest wspólnym badaniem dla obu populacji (RES i SOT), ale także znajdowało się na drugim miejscu pod względem hazardu wystąpienia progresji EDSS (był on mniejszy niż w badaniu AFFIRM, ale wyższy niż w badaniu FREEDOMS). W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze, w których testowano efekty cząstkowe hazardu z pozostałych badań.
Modelowanie progresji EDSS SOT	Prosperini 2016	alter	FREEDOMS	
Zmiany MRI OR FIN vs PLC	3,35	min	2,91	Do oszacowania czasu do zmian MRI w ramieniu PLC wykorzystano iloraz szans z badań FREEDOMS i FREEDOMS II wynoszący odpowiednio 3,79 i 2,91. W związku z uwzględnieniem średniej wartości ilorazu szans w analizie podstawowej, w analizie wrażliwości testowano wartości skrajne.
	3,35	max	3,79	
SMR	2,54	min	1,30	Wpływ śmiertelności na wynik testowano poprzez wybranie najmniejszej i największej wartości SMR z publikacji Scalfari 2013
	2,54	max	2,89	
Modelowanie EDSS RES i SOT	niezależnie	alter	zależnie	W analizie podstawowej uwzględniono krzywe czasu do progresji niesprawności w skali EDSS modelowane niezależnie w populacji RES i SOT RRMS. W analizie wrażliwości uwzględniono model łączny, w którym różnice wyników zdrowotnych pomiędzy populacją RES i SOT RRMS odzwierciedla współczynnik k hazardu. Podejście takie należy uznać za większe ograniczenie analizy i prowadzi także do niższej jakości dopasowania
Modelowanie EDSS po progresji choroby	Rozkład log-logistyczny	alter	Rozkład Weibulla	W ramach analizy przetestowano założenia dotyczące wyboru parametrycznego rozkładu prawdopodobieństwa dla bazowej funkcji przeżycia, która opisuje ogólny kształt rozkładu czasu do wystąpienia stopnia niesprawności po progresji opisywanego w skali EDSS (testowano rozkład log-normalny i Weibulla – odpowiednio drugi i trzeci najlepiej dopasowany rozkład)
	Rozkład log-logistyczny	alter	Rozkład log-normalny	
	0,78	min	0,61	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Wartość startowa użyteczności w modelu dla RRMS (do progresji)	0,78	max	0,87	Wpływ wartości startowej jakości życia na wyn k testowano poprzez wybranie najmniejszej i największej wartości dla EDSS 2 z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.
Obniżka użyteczności wynikająca z nieskuteczności leczenia/rzutów	-0,197	min	0,00	Testowano wpływ przyjęcia założenia o braku obniżki jakości życia wynikającej z nieskuteczności/rzutów
Użyteczność w stanie PML	0,321	min	-0,02	Testowano wartości skrajne odpowiadające sytuacji, w której wszyscy pacjenci z PML znajdują się w stanie ciężkiej niepełnosprawności (użyteczność -0,02) lub w stanie łagodnej niepełnosprawności (użyteczność 0,65)
	0,321	max	0,65	
Uwzględniaj obniżki użyteczności wynikające z DN	TAK	alter	NIE	Testowano wpływ przyjęcia założenia o braku obniżek jakości życia wynikających z działań niepożądanych dla wszystkich analizowanych terapii
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu IFN	-0,160	alter	0,00	Testowano wpływ przyjęcia założenia o braku obniżki jakości życia wynikającej z działań niepożądanych dla poszczególnych terapii
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu GA	-0,066	alter	0,00	
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu NAT	-0,033	alter	0,00	
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FIN	-0,007	alter	0,00	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu PLC	-0,007	alter	0,00	
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FD	-0,007	alter	0,00	
Źródło użyteczności do analizy podstawowej	Orme 2007	alter	Średnia	Oszacowania użyteczności uzależnione od skali EDSS dla chorych po progresji (a więc co najmniej z przedziału EDSS 3-3,5) przyjęte dla modelu Markowa oparto o wartości z publikacji Orme 2007. Wpływ wartości użyteczności po progresji zależnej od EDSS na wynik testowano poprzez wybranie wartości średnich dla kolejnych przedziałów EDSS po progresji z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.
Wiek początkowy chorych	27,20	min	20,40	Testowano wartości skrajne z publikacji Prosperini 2016
	27,20	max	29,40	
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia - SOT RRMS (liczba lat)	8,43	min	7,50	
	8,43	max	9,30	
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia - RES RRMS (liczba lat)	2,42	min	1,80	
	2,42	max	3,20	
Coroczna podwyżka użyteczności w stanie RRMS	0,002	min	0,000	Testowano wpływ przyjęcia założenia o braku podwyżki użyteczności w czasie chorych w stanie RRMS

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru (alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu konwersji do JCV+	5,75%	Min	1,3%	W analizie podstawowej uwzględniono odsetek chorych, którzy przerwali stosowania natalizumabu ze względu na serokonwersję do JCV+ w badaniu TOP. W analizie wrażliwości uwzględniono odsetek chorych wykluczonych z badania TOP ze względu na serokonwersję do JCV+.
	5,75%	max	20,6%	Uwzględniono odsetek chorych z konwersją do JCV+ z wynoszący 12,7% w ciągu 14,8 miesięcy obserwacji, który następnie przeliczono proporcjonalnie do na okres 24 miesięcy (wartość pokazana w poprzedniej kolumnie).

Tabela 69. Parametry wraz z ich rozkładami oraz uzasadnieniem testowane w ramach wielokierunkowej, deterministycznej analizie wrażliwości.

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu	Źródło danych
RES RRMS			
SMR	trójkątny	Minimum 1,30 Maksimum 2,89	Scalfari 2013
Wartość startowa jakości życia w modelu dla RRMS (do progresji)	trójkątny	Minimum 0,61 Maksimum 0,87	Przegląd badań dot. jakości życia.
wiek początkowy chorych	trójkątny	Minimum 20,40 Maksimum 29,40	Prosperini 2016
efekt cząstkowy FIN dotyczący czasu do progresji EDSS w RES RRMS	Normalny	Średnia -0,17 Odchylenie standardowe 0,19	Obliczenia własne na podstawie Prosperini 2016 i Havrdova 2011
efekt cząstkowy NAT dotyczący czasu do zmian MRI	Normalny	Średnia -0,46 Odchylenie standardowe 0,15	Obliczenia własne na podstawie Prosperini 2016
Koszt nieskuteczności w RES RRMS	trójkątny	+/- 20%	Założenie
SOT RRMS			
SMR	trójkątny	Minimum 1,30 Maksimum 2,89	Scalfari 2013
Wartość startowa jakości życia w modelu dla RRMS (do progresji)	trójkątny	Minimum 0,61 Maksimum 0,87	Przegląd badań dot. jakości życia.
wiek początkowy chorych	trójkątny	Minimum 20,40 Maksimum 29,40	Prosperini 2016
efekt cząstkowy FIN dotyczący czasu do progresji EDSS w SOT RRMS	Normalny	Średnia -0,45 Odchylenie standardowe 0,03	Obliczenia własne na podstawie Prosperini 2016 i Havrdova 2011
efekt cząstkowy NAT dotyczący czasu do zmian MRI	Normalny	Średnia -0,46 Odchylenie standardowe 0,15	Obliczenia własne na podstawie Prosperini 2016
Koszt nieskuteczności w RES RRMS	trójkątny	+/- 20%	Założenie

Należy uznać, że przeprowadzona przez autorów AE wnioskodawcy analiza jest kompleksowa i obejmuje zdecydowaną większość niepewnych parametrów.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego

chorych przyjęto, że 51-letni horyzont czasowy w populacji SOT RRMS oraz 57-letni horyzont czasowy w populacji RES RRMS odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Takie podejście wiąże się jednak z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (np. wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania dla chorych na podstawie badania Prosperini 2016 wykonanego na populacji włoskiej) z zagranicznych publikacji związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Na podstawie danych Województwa Świętokrzyskiego, z prezentacji Broła 2016 przeciętny wiek w którym wystąpiły pierwsze objawy to 30,8 lat czyli ok. 2 lata więcej niż przeciętny wiek w populacji włoskiej, natomiast czas do rozpoznania wynosił ok 2,4 lata co odpowiada wartości czasu do rozpoznania w populacji RES RRMS. Wartości z rejestru dla Województwa Świętokrzyskiego są zbliżone do uwzględnionych. W analizie wrażliwości oceniono, że odchylenie wieku chorego o kilka lat (od 20 do 29) ma nieistotny wpływ na wynik analizy.

Przyjęto, że uwzględnione w niniejszej analizie technologie medyczne nie mają wpływu na czas przeżycia całkowitego. Dzięki temu wyniki modelu nie podlegają dodatkowemu ograniczeniu, jakie wiąże się z modelowaniem prawdopodobieństwa zgonu odrębnie dla kolejnych interwencji, co jest podejściem konserwatywnym (w analizie uwzględniono jedynie, że wśród chorych stosujących NAT 40% pacjentów z PML umiera w trakcie pierwszego roku po wystąpieniu PML, a w kolejnych latach śmiertelność jest zgodna z prawdopodobieństwem zgonu w populacji chorych na SM (...)). Oczekiwana długość życia chorego zależy jedynie od jego wieku w trakcie rozpoczęcia modelowania. Na podstawie badania Prosperini 2016 przyjęto, że chorzy we wskazaniu SOT RRMS są starsi o ok. 6 lat od chorych wcześniej nieleczonych we wskazaniu RES RRMS.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1105.0 (...). Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Gilenya, kaps. Twarde, 0,5 mg (jedyne produkty lecznicze w tej grupie). Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji.

Udziały poszczególnych technologii medycznych w terapii po progresji oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów-klinicystów. Należy jednak podkreślić, że w przypadku wielu kluczowych kategorii (np. udziałów technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu chorych z Programu lekowego B.46. z powodu przekroczenia 5 lat terapii) odpowiedzi udzielone przez ekspertów znacznie różniły się od siebie. Pokazuje to, że praktyka kliniczna w Polsce jest zróżnicowana i nie ma jednoznacznego konsensusu w kwestii leczenia chorych w analizowanym wskazaniu. Stanowi to ograniczenie analizy, które ma wpływ na ocenę wielkości kosztów i efektów zdrowotnych poszczególnych terapii.

Modelowanie czasu do wykluczenia z Programu lekowego wykonano przy założeniu, że pacjent kończy leczenie w Programie lekowym w przypadku:

- przejścia w postać wtórnie postępującą (SPSM),
- nieskuteczności leczenia (NS), tj. wystąpienia co najmniej dwóch z poniższych zdarzeń:
 - dwóch lub więcej rzutów choroby,
 - progresji niesprawności (różnica w skali EDSS powyżej 1 pkt),
 - zmian w obrazach MRI,
 - wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu (DN),
- w przypadku stosowania natalizumabu także w przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii.

Powyższe założenia bazują na opisie Programu lekowego, jednak stanowią jego uproszczenie. Takie podejście było konieczne ze względu na rozbieżności w definicji punktów końcowych w badaniach oraz w opisie Programu lekowego.

Kryterium nieskuteczności związane z progresją niesprawności w skali EDSS zdefiniowano w opisie Programu lekowego jako utrzymujący się przez 3 miesiące wzrost EDSS o 2 punkty, gdy EDSS był mniejszy lub równy 3,5, bądź wzrost o jeden punkt, gdy EDSS był większy lub równy 4 (zgodnie z kryteriami nieskuteczności), a ponadto wzrost wartości EDSS o 1 punkt w stosunku do roku poprzedniego (zgodnie z kryteriami przedłużenia leczenia na kolejne 12 miesięcy). W niniejszej analizie przyjęto, zgodnie z definicją z badania FREEDOMS (w badaniu FREEDOMS progresja EDSS jest rozumiana jako wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych

z początkowym wynikiem w skali EDSS 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach), że progresja niesprawności następuje, gdy EDSS wzrasta o 1 punkt. Biorąc pod uwagę brak danych lepiej dopasowanych do polskich warunków, można uznać, że przyjęte założenia dotyczące progresji niesprawności są konserwatywne.

W przypadku rzutów choroby przyjęto, że wykluczenie z programu następuje w przypadku wystąpienia dwóch lub więcej rzutów w ciągu roku. Program lekowy dopuszcza także wykluczenie pacjenta w przypadku wystąpienia jednego ciężkiego rzutu wymagającego leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia, jednak nie odnaleziono danych umożliwiających modelowanie tego prawdopodobieństwa.

W modelowaniu wykorzystano dane z badań FREEDOMS, TRANSFORMS i AFFIRM, w których metodyce nie odnaleziono poważnych ograniczeń (jakość danych w populacji SOT oceniono jako wysoką, natomiast w populacji RES jako średnią) oraz z badania Prosperini 2016, których jakość oceniono w Analizie klinicznej jako niską ze względu na metodykę badania (badanie obserwacyjne). Dodatkowo z uwagi na rozbieżności danych w publikacji, jakość danych została obniżona do bardzo niskiej. Dane z badania Prosperini 2016 wykorzystano do modelowania czasu do progresji niesprawności oraz czasu do zmian w obrazach MRI. Dopasowanie krzywych wykonano za pomocą regresji nieliniowej na danych z wymienionych wyżej badań, która dała bardzo dobre rezultaty. Należy jednak mieć na uwadze, że niska jakość danych wejściowych może mieć wpływ na wiarygodność wykonanych ekstrapolacji. W związku z tym w analizie wrażliwości testowano dostępne parametryczne krzywe przeżycia.

W ramach niniejszej analizy przyjęto szereg założeń związanych z szacowaniem jakości życia:

- w analizie brano pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą skali EQ-5D;
- wartości użyteczności (bądź obniżki użyteczności) zostały przyporządkowane odrębnie wszystkim stanom wyróżnionym zgodnie z przebiegiem choroby, tj. stanom: RRMS, RRMS-NS, RRMS-DN-NS, SPSM, PML, ZGON;
- oszacowania użyteczności uzależnione od skali EDSS przyjęte dla modelu Markowa oparto o wartości z publikacji Orme 2007, a jedynie w przypadku wartości przyporządkowanej do przedziału EDSS 2-2,5 w analizie podstawowej wykorzystano użyteczność z oszacowania wykonanego dla polskiej populacji (Broła 2016); założono również, że użyteczność dla przedziału EDSS 2-2,5 odpowiadać będzie w modelu użyteczności w stanie RRMS na początku horyzontu czasowego analizy;
- tak długo jak chory będzie znajdował się w stanie RRMS, jakość jego życia będzie nieznacznie rosła w czasie; na podstawie danych z publikacji Orme 2007 założono, że w przypadku pozostawania w stanie RRMS, użyteczność chorego w skali EQ-5D będzie rosła o 0,002 w stosunku do roku poprzedniego;
- progresja chorego wiąże się jednocześnie z pogorszeniem stanu niesprawności chorego w skali EDSS;
- oprócz zmiany jakości życia wynikającej z pogorszenia się stanu niesprawności opisywanej za pomocą skali EDSS, założono, że chorzy w poszczególnych stanach po progresji doświadczają jeszcze dodatkowych obniżek użyteczności wynikających ze specyfiki danego stanu;
- w stanie RRMS-NS za nieskuteczność uznano wystąpienie nawrotu choroby; wartość obniżki jakości życia dla tego stanu przyjęto z publikacji Prosser 2004, w której spadek użyteczności wywołany wystąpieniem nawrotu/rzutu choroby oszacowano na poziomie -0,091 dla nawrotów o łagodnym/umiarkowanym nasileniu oraz -0,302 dla ciężkich nawrotów, a w analizie podstawowej przyjęto, że średnia z tych wartości (-0,197) stanowi obniżkę jakości życia chorego, który znajduje się w stanie RRMS-NS;
- spadek jakości życia w stanie RRMS-DN-NS stanowi sumę obniżki jakości życia wynikającej z nieskuteczności (-0,197) oraz obniżki jakości życia wynikającej z działań niepożądanych, których wartość uzależniona jest od rodzaju przyjmowanej terapii;
- na podstawie danych z publikacji Orme 2007 przyjęto, że obniżka jakości życia związana z przejściem do stanu SPSM wynosi -0,045; założono, że w przypadku przejścia do stanu SPSM obniżka równa -0,045 jest doliczana do obniżek użyteczności oszacowanych dla stanu, z którego chory trafił do stanu SPSM."

5.1.3. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych wykorzystanych do modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 70. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	Założenie
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT
RSS	[redacted]	Dane wnioskodawcy
Cena zbytu netto leku Gilenya [PLN]	[redacted]	Dane wnioskodawcy
Koszt roczny leczenia przed progresją choroby	Patrz niżej – Tabela 71.	Obliczenia własne
Koszt roczny leczenia po progresji choroby	Patrz niżej – Tabela 72.	Obliczenia własne
Koszt PML [PLN]	11 548,55	Obliczenia własne
Wiek początkowy chorych (lata)	27,2	Prosperini 2016
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia w latach (SOT RRMS)	8,4	Prosperini 2016
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia w latach (RES RRMS)	2,4	Prosperini 2016
Roczna częstość rzutów (ARR)	Patrz niżej – Tabela 73.	Obliczenia własne
Modelowanie czasu do wystąpienia dwóch lub więcej rzutów	Patrz niżej – Rysunek 2. i 3.	Obliczenia własne
Modelowanie czasu do progresji niesprawności w populacji RES RRMS	Patrz niżej – Rysunek 4.	Hutchinson 2009 i Prosperini 2016
Modelowanie czasu do progresji niesprawności w populacji SOT RRMS	Patrz niżej – Rysunek 5.	Kappos 2015 i Prosperini 2016]
Modelowanie czasu do wystąpienia zmian w obrazach MRI	Patrz niżej – Rysunek 6. i 7.	Prosperini 2016
Modelowanie czasu do wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się rutynowemu postępowaniu	Patrz niżej – Rysunek 8.	Kappos 2010, Kappos 2015, Polman 2006, Butzkueven 2016, Cohen 2010, Ebers 1998, Kieseier 2015, Patti 2006 oraz Fox 2012 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
Modelowanie czasu do SPSM	Patrz niżej – Rysunek 9. i 10.	Tremlett 2008
Standaryzowany współczynnik umieralności	2,54	Scalfari 2013
Prawdopodobieństwo zgonu	Patrz niżej – Rysunek 11.	Baza Demografia Głównego Urzędu Statystycznego
Roczne ryzyko PML	0,4%	Butzkueven 2015
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku PML	40%	Pavlovic 2015
Użyteczność w stanie RRMS (dla EDSS: 2-2,5)	0,780	Brola 2016
Użyteczność po progresji dla EDSS: 3-3,5	0,579	Orme 2007
Użyteczność po progresji dla EDSS: 4-4,5	0,610	Orme 2007
Użyteczność po progresji dla EDSS: 5-5,5	0,515	Orme 2007
Użyteczność po progresji dla EDSS: 6-6,5	0,461	Orme 2007
Użyteczność po progresji dla EDSS: 7-7,5	0,300	Orme 2007
Użyteczność po progresji dla EDSS: 8-8,5	-0,043	Orme 2007
Użyteczność po progresji dla EDSS: 9-9,5	-0,195	Orme 2007
Coroczna podwyżka użyteczności w stanie RRMS	0,002	Orme 2007
Obniżka użyteczności wynikająca z nieskuteczności leczenia	-0,197	Prosser 2004

Parametr	Wartość	Źródło
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu IFN	-0,160	Prosser 2004
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu GA	-0,066	Prosser 2004
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu NAT	-0,033	PenTAG 2007
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FIN	-0,007	ERG 2011
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu BSC	-0,007	Założenie
Obniżka użyteczności wynikająca z działań niepożądanych po leczeniu FD	-0,007	Założenie
Obniżka użyteczności wynikająca z przejścia do stanu SPMS	-0,045	Orme 2007
Średnia długość trwania rzutu (dni)	46	Gani 2008, PenTAG 2007
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu FIN w populacji SOT	-0,009	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu NAT w populacji SOT	-0,009	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu GA w populacji SOT	-0,009	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu IFN w populacji SOT	-0,010	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu FD w populacji SOT	-0,010	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji po leczeniu BSC w populacji SOT	-0,010	Obliczenia własne
Obniżka użyteczności wynikająca z rzutów po progresji w populacji RES	-0,026	Obliczenia własne
Użyteczność w stanie PML	0,321	Analiza ekonomiczna dla leku Tysabri
Użyteczność w stanie ZGON	0,000	Założenie

Tabela 71. Koszt roczny terapii przed progresją choroby (ceny komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ)

Terapia	FIN bez RSS	FIN z RSS	NAT	BSC	IFN	GA	FD
Perspektywa płatnika publicznego							
SOT			97 842,32	4 752,17	48 390,96	40 461,36	72 106,24
RES			98 145,83	7 287,71	48 694,48	40 764,88	72 409,76
Perspektywa wspólna							
SOT			97 846,81	5 101,27	48 395,46	40 465,86	72 110,73
RES			98 150,58	7 637,07	48 699,23	40 769,63	72 414,51

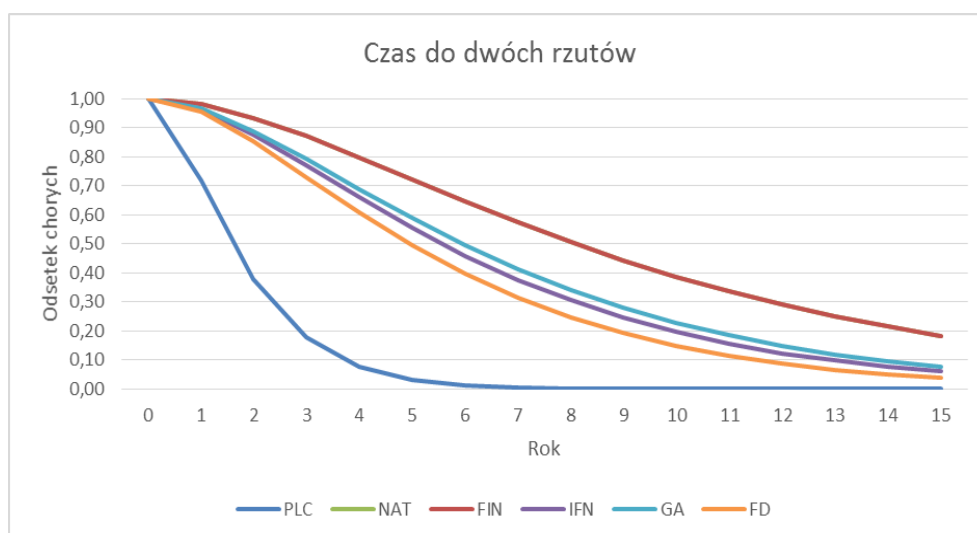
Tabela 72. Koszt roczny leczenia po progresji choroby

Terapia przed progresją	Przyczyna progresji		
	Nieskuteczność	Działania niepożądane	SPSM
SOT			
Perspektywa NFZ [PLN]			
FIN	21 478,41	21 478,41	17 328,23
NAT	21 478,41	21 478,41	17 328,23
BSC	11 785,87	11 785,87	17 328,23
IFN	18 488,13	18 488,13	17 328,23

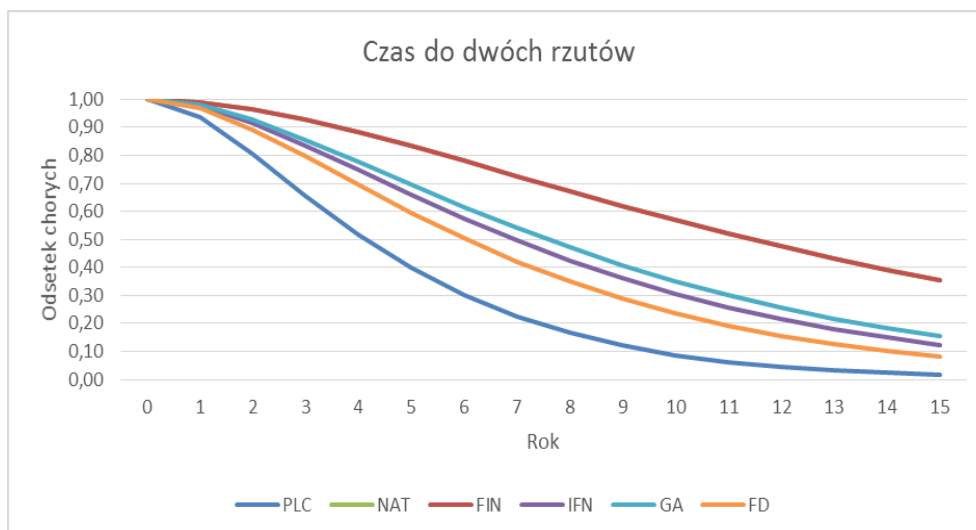
Terapia przed progresją	Przyczyna progresji		
	Nieskuteczność	Działania niepożądane	SPSM
GA	21 478,41	21 478,41	17 328,23
FD	15 853,10	15 853,10	17 328,23
Perspektywa wspólna [PLN]			
FIN	21 620,75	21 620,75	17 335,58
NAT	21 620,75	21 620,75	17 335,58
BSC	11 962,66	11 962,66	17 335,58
IFN	18 645,78	18 645,78	17 335,58
GA	21 620,75	21 620,75	17 335,58
FD	16 010,75	16 010,75	17 335,58
RES			
Perspektywa NFZ[PLN]			
FIN, NAT, BSC, IFN, GA, FD	16 431,52	16 431,52	17 328,23
Perspektywa wspólna [PLN]			
FIN, NAT, BSC, IFN, GA, FD	16 556,88	16 556,88	17 335,58

Tabela 73. Estymowana roczna częstość rzutów po uwzględnieniu braku różnic w skuteczności w ramionach FIN i NAT

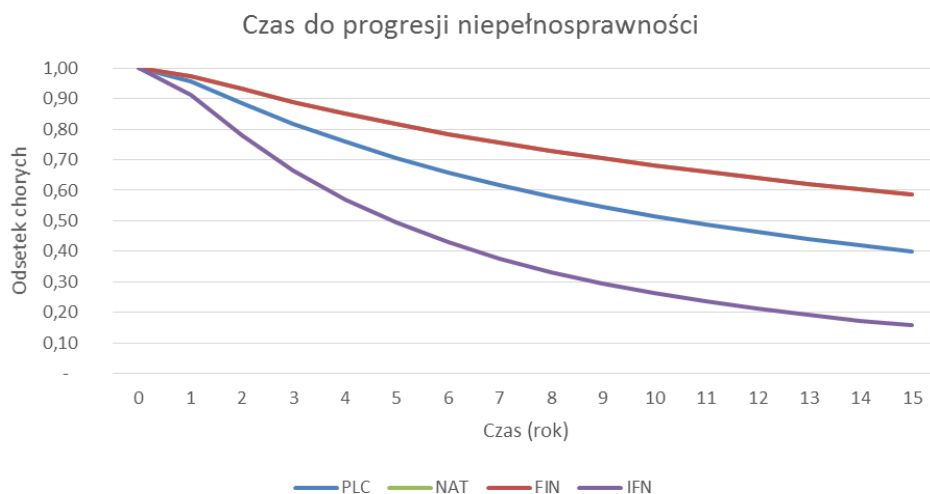
Populacja	FIN	BSC	NAT	IFN	GA	FD
SOT	0,15	0,41	0,15	0,24	0,22	0,28
RES	0,21	1,05	0,21	0,30	0,28	0,34



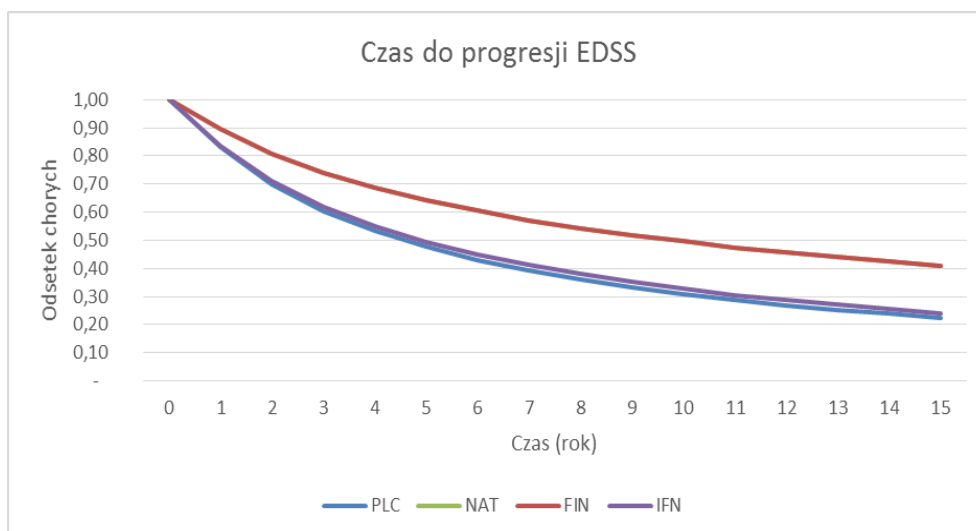
Rysunek 2. Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji RES RRMS (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



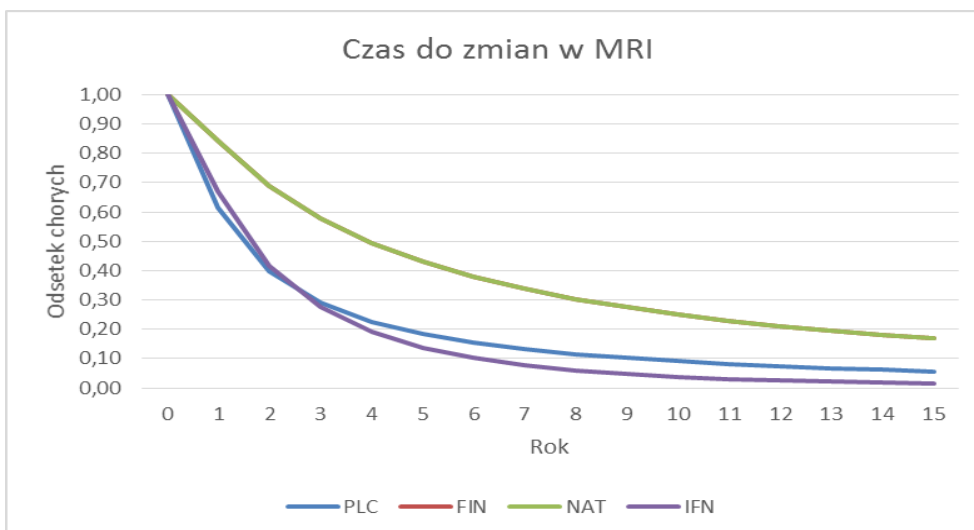
Rysunek 3. Czas do dwóch lub więcej rzutów w populacji SOT RRMS (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



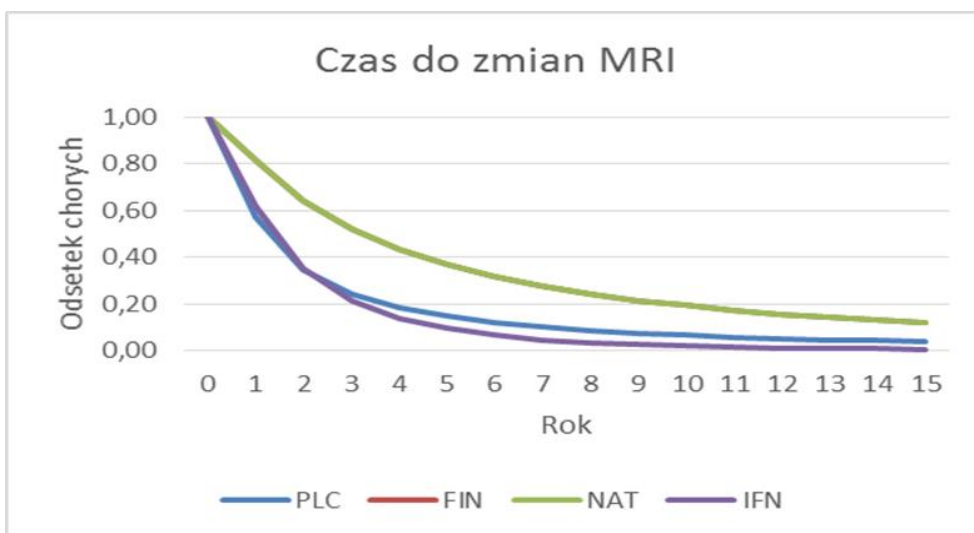
Rysunek 4. Czas do progresji niesprawności w populacji RES RRMS (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



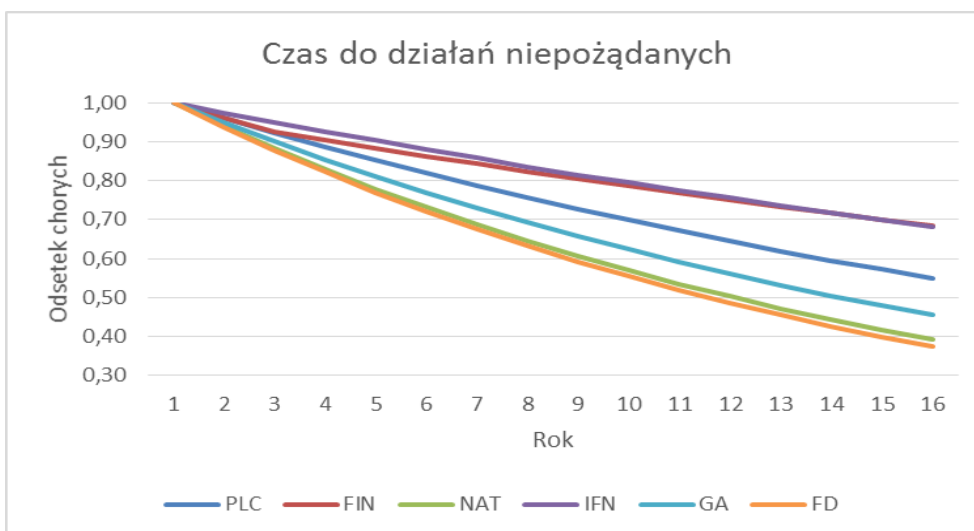
Rysunek 5. Czas do progresji niesprawności w populacji SOT RRMS (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



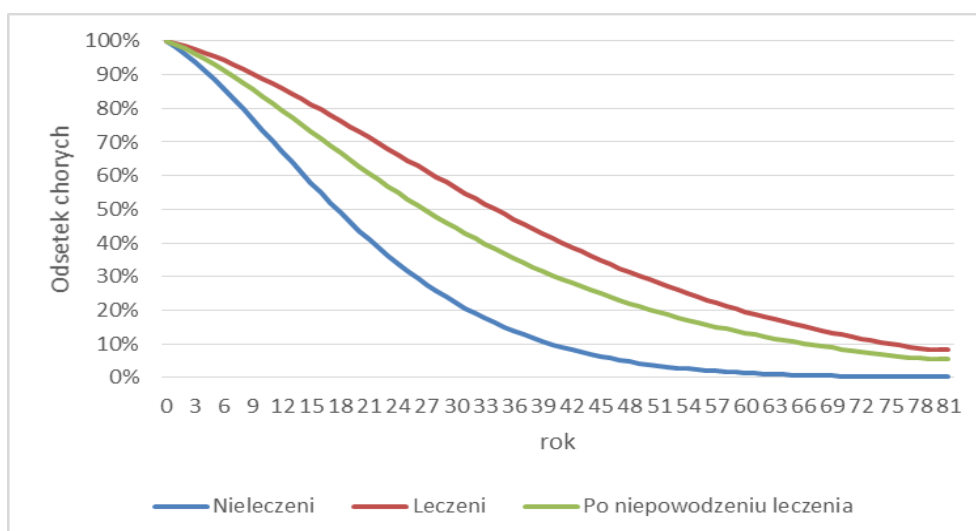
Rysunek 6. Czas do zmian w obrazach MRI w populacji RES RRMS (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



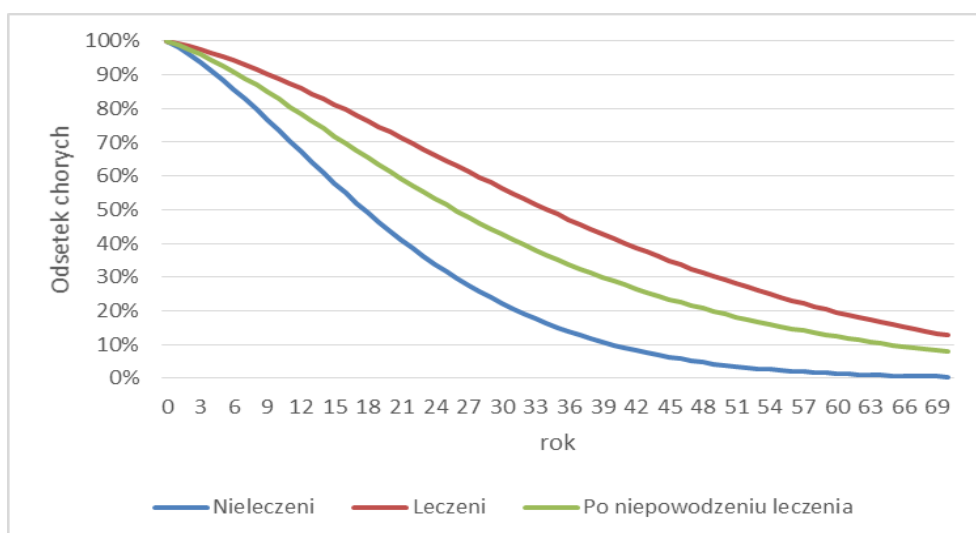
Rysunek 7. Czas do zmian w obrazach MRI w populacji SOT RRMS (brak różnic w skuteczności FIN i NAT)



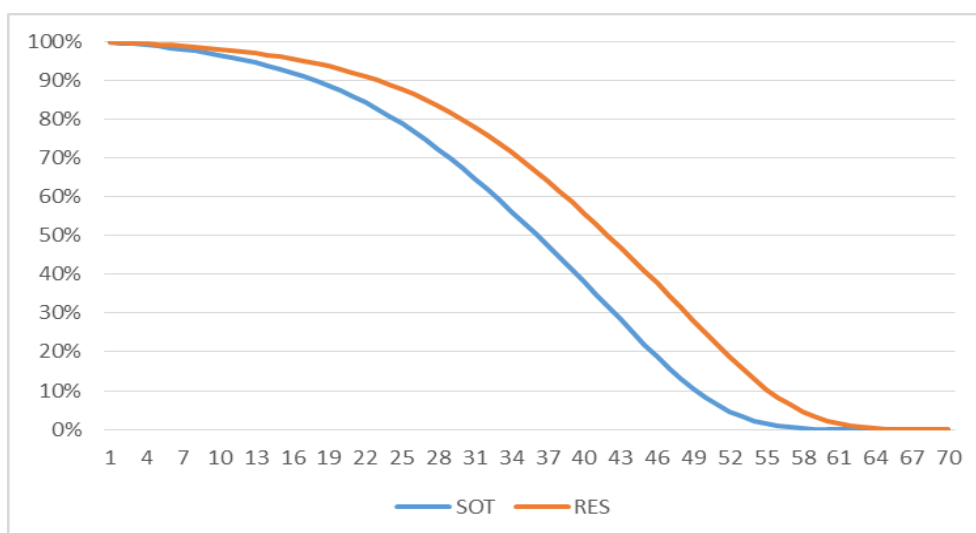
Rysunek 8. Krzywe dożycia dla braku wystąpienia działań niepożądanych powodujących wyłączenie z leczenia z wykorzystaniem technologii wnioskowanej oraz komparatorów.



Rysunek 9. Czas do progresji do SPSM w populacji RES RRMS



Rysunek 10. Czas do progresji do SPSM w populacji SOT RRMS



Rysunek 11. Czas przeżycia całkowitego

5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki przedstawione poniżej uwzględniają **ceny komparatorów pochodzące z Obwieszczenia MZ, zatem nie uwzględniają potencjalnych instrumentów ryzyka (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS)**. Brak uwzględnienia RSS dla komparatorów skutkuje obniżeniem oszacowanych wartości ICUR. Autorzy AE wnioskodawcy przedstawili wyniki uwzględniające ceny komparatorów na podstawie danych refundacyjnych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Wyniki te przedstawiono również w tym rozdziale.

Interpretując wyniki analizy dla porównania FIN vs NAT w populacji RES RRMS należy mieć na uwadze, że zastosowanie CUA wynika jedynie z faktu istniejącego obecnie ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu stosowania NAT (60 miesięcy). Na podstawie Analizy klinicznej nie stwierdzono różnic IS w większości uwzględnionych punktów końcowych, poza redukcją niepełnosprawności (w badaniu obserwacyjnym Prosperini 2016 NAT wykazał IS przewagę nad FIN w tym punkcie końcowym). W niniejszej AE nie różnicowano efektywności klinicznej FIN i NAT (poza prawdopodobieństwem PML), zatem jedyną przesłanką za zastosowaniem CUA jest różny czas stosowania porównywanych technologii (NAT – maksymalnie 5 lat; FIN – dożywotnio). **Zatem przedstawiono wyniki dla porównania FIN stosowanego dożywotnio z NAT stosowanym maksymalnie przez 5 lat.** W przypadku zniesienia ograniczenia czasu stosowania NAT niniejsza analiza nie będzie miarodajna.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ, **uwzględniające proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów** (na podstawie danych refundacyjnych).

Populacja SOT – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [] PLN/QALY. Stosowanie FIN w miejsce GA jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [] PLN/QALY. FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF oraz GA zarówno z RSS jak i bez RSS.

Populacja RES – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [] PLN/QALY. Stosowanie FIN w miejsce NAT (stosowanym maksymalnie 60 mies.) jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [] PLN/QALY. FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF oraz NAT zarówno z RSS jak i bez RSS.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 74. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ bez RSS

Populacja Porównanie	RES RRMS		SOT RRMS	
	FIN vs NAT	FIN vs IFN	FIN vs IFN	FIN vs GA
FIN				
QALY	7,16	7,16	6,79	6,79
Koszty przed progresją - w stanie RRMS (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty po progresji - w stanie RRMS-NS (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty po progresji - w stanie RRMS-DN-NS (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty po progresji - w stanie SPSM (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty w stanie PML (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty całkowite (PLN)	791 324,55	791 324,55	770 600,36	770 600,36
Komparator				
QALY	5,91	5,10	6,10	6,09
Koszty przed progresją - w stanie RRMS (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty po progresji - w stanie RRMS-NS (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty po progresji - w stanie RRMS-DN-NS (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty po progresji - w stanie SPSM (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty w stanie PML (PLN)	[]	[]	[]	[]
Koszty całkowite (PLN)	575 463,31	404 845,19	582 118,01	580 999,85

Wynik inkrementalny				
QALY	1,25	2,07	0,69	0,70
Koszty przed progresją - w stanie RRMS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie RRMS-NS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie RRMS-DN-NS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie SPSM (PLN)				
Koszty w stanie PML (PLN)				
Koszty całkowite (PLN)	215 861,24	386 479,35	188 482,35	189 600,51
Wynik analizy ekonomicznej				
ICUR (PLN/QALY)	172 760,79	186 990,13	272 813,63	271 546,15

Tabela 75. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ z RSS

Populacja	RES RRMS		SOT RRMS	
	FIN vs NAT	FIN vs IFN	FIN vs IFN	FIN vs GA
Porównanie				
FIN				
QALY				
Koszty przed progresją - w stanie RRMS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie RRMS-NS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie RRMS-DN-NS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie SPSM (PLN)				
Koszty w stanie PML (PLN)				
Koszty całkowite (PLN)				
Komparator				
QALY				
Koszty przed progresją - w stanie RRMS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie RRMS-NS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie RRMS-DN-NS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie SPSM (PLN)				
Koszty w stanie PML (PLN)				
Koszty całkowite (PLN)				
Wynik inkrementalny				
QALY				
Koszty przed progresją - w stanie RRMS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie RRMS-NS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie RRMS-DN-NS (PLN)				
Koszty po progresji - w stanie SPSM (PLN)				
Koszty w stanie PML (PLN)				
Koszty całkowite (PLN)				
Wynik analizy ekonomicznej				
ICUR (PLN/QALY)				

Populacja SOT – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 272 814 PLN/QALY bez RSS (PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF zarówno z RSS jak i bez RSS. Stosowanie FIN w miejsce GA jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 271 546 PLN/QALY bez RSS (PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do GA zarówno z RSS jak i bez RSS

Populacja RES – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 186 990 PLN/QALY bez RSS (PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF zarówno z RSS jak i bez RSS. Stosowanie FIN w miejsce NAT (stosowanym maksymalnie 60 mies.) jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 172 761 PLN/QALY bez RSS (PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do NAT bez RSS, natomiast wnioskowanie zmienia się uwzględniając zaproponowany RSS (FIN jest opłacalny).

5.3.2. Wyniki analizy progowej

Przedstawione poniżej ceny progowe oszacowane przez analityków Agencji odnoszą się do aktualnego na dzień przekazania niniejszej AWA proggu opłacalności – 134 514 PLN.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ, **uwzględniające potencjalne RSS dla komparatorów** (na podstawie danych refundacyjnych).

Populacja SOT

W związku z brakiem wykazania wyższości FIN nad komparatorami w AKL w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 4 946,21 PLN (CHB – 5 609,01 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z GA – 5 006,26 PLN (CHB – 5 677,10 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo, w związku z uwagami Agencji, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (uwzględniając koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych jest to INF) wynosi 3 814,27 PLN (cena zbytu netto – 3 363,55 PLN).

Populacja RES

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 4 526,44 PLN (CHB – 5 132,99 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z NAT – 5 032,47 PLN (CHB – 5 706,82 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ceny przedstawione poniżej odnoszą się do **analizy podstawowej wnioskodawcy**, należy zaznaczyć, że w wariantach podstawowych **ceny komparatorów pochodzą z Obwieszczenia MZ**, zatem **nie uwzględniają potencjalnych instrumentów dzielenia ryzyka**. Brak uwzględnienia potencjalnych RSS dla komparatorów skutkuje zawyżeniem oszacowanych cen progowych.

Populacja SOT

W związku z brakiem wykazania wyższości FIN nad komparatorami w AKL w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 5 236,43 PLN (CHB – 5 938,12 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z GA – 5 234,84 PLN (CHB – 5 936,31 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo, w związku z uwagami Agencji, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (GA) wynosi 4 091,10 PLN (cena zbytu netto - 3 607,67 PLN).

Komentarz Agencji:

Autorzy AE wnioskodawcy przedstawili ceny wynikające z zapisów art. 13 ustawy o refundacji w błędny sposób – ceny skalkulowano w ten sposób aby zrównać współczynniki CUR dla FIN i komparatora, natomiast ustawa refundacyjna mówi, że „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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Cena przedstawiona powyżej została oszacowana przez analityków Agencji, z wykorzystaniem modelu ekonomicznego dostarczonego przez wnioskodawcę, w taki sposób aby zrównane zostały koszty stosowania FIN z kosztami stosowania GA.

Populacja RES

W związku z wykazaniem w AKL wyższości FIN nad INF w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Komentarz Agencji:

Dla populacji RES dostępne jest badanie RCT TRANSFORMS porównujące FIN z INF. Populacja RES w badaniu TRANSFORMS stanowi jedynie około 6,5% pacjentów włączonych do badania (uwzględniając grupy INF oraz FIN 0,5 mg), dodatkowo analiza podgrup (dla populacji RES) została wykonana post-hoc, co ma wpływ na zaburzenie (utrata) randomizacji. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego - roczna częstość rzutów (ARR) – nie wykazano różnic IS pomiędzy FIN a INF, jedyna różnica IS dotyczy liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 5 183,11 PLN (CHB – 5 877,65 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z NAT – 5 863,83 PLN (CHB – 6 649,58 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

5.3.4. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości. Przedstawione wyniki odnoszą się do perspektywy NFZ (wnioski płynące z analizy wrażliwości dla perspektywy poszerzonej są zbieżne z tymi dla perspektywy płatnika publicznego). Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej odnosi się do aktualnego progu opłacalności (134 514 PLN).

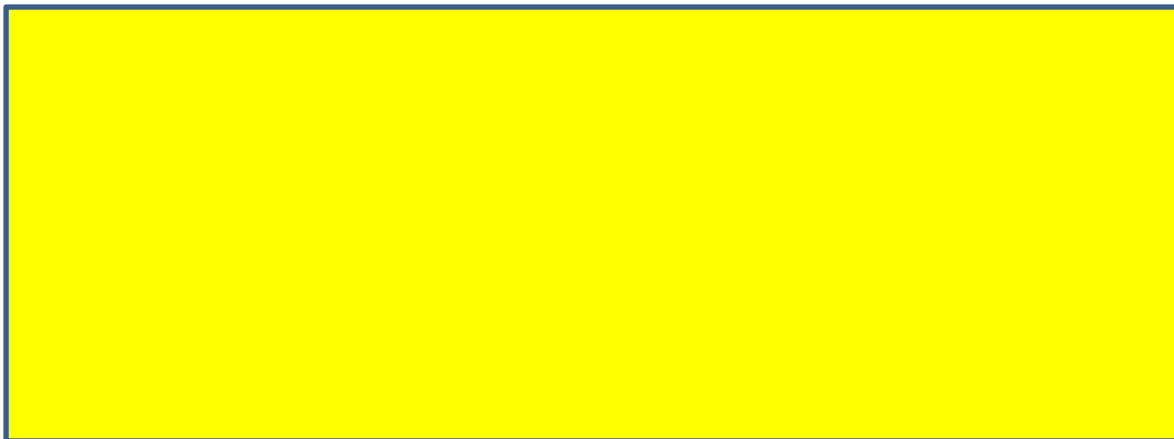
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ, **uwzględniające proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów** (na podstawie danych refundacyjnych).

Populacja SOT

Na podstawie wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniając RSS dla FIN i komparatorów (na podstawie danych refundacyjnych), można oszacować, że stosowanie FIN w miejsce INF wiąże się z [] prawdopodobieństwem efektywności kosztowej, natomiast stosowanie FIN w miejsce GA wiąże się z [] prawdopodobieństwem efektywności kosztowej.



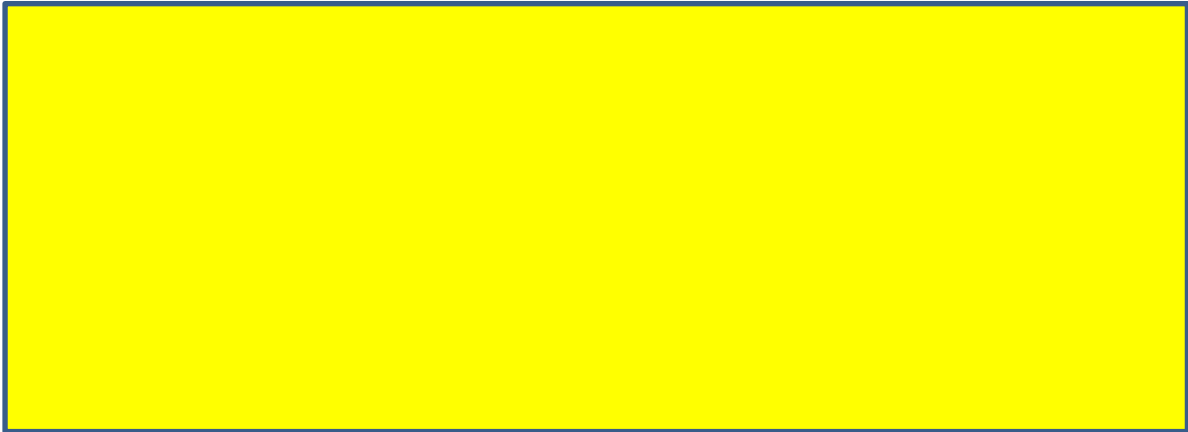
Rysunek 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniające proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów dla porównania FIN vs INF w populacji SOT



Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniające proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów dla porównania FIN vs GA w populacji SOT

Populacja RES

Na podstawie wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniając RSS FIN i komparatorów (na podstawie danych refundacyjnych), można oszacować, że stosowanie FIN w miejsce NAT wiąże się z [] prawdopodobieństwem efektywności kosztowej, natomiast stosowanie FIN w miejsce INF wiąże się z [] prawdopodobieństwem efektywności kosztowej.



Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniające proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów dla porównania FIN vs NAT w populacji RES



Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniające proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów dla porównania FIN vs INF w populacji RES

Poniżej przedstawiono opisowo wyniki wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawione przez autorów AE wnioskodawcy. Przedstawione wyniki odnoszą się do perspektywy NFZ i uwzględniają RSS zaproponowany przez wnioskodawcę. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej odnosi się do aktualnego progu opłacalności (134 514 PLN). Wyniki uwzględniają ceny komparatorów pochodzące z Obwieszczenia MZ, zatem nie uwzględniają potencjalnych instrumentów podziału ryzyka. Brak uwzględnienia RSS dla komparatorów skutkuje zawyżeniem prawdopodobieństwa użyteczności kosztowej.

Populacja SOT

Na podstawie wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniając RSS, można oszacować, że stosowanie FIN w miejsce INF wiąże się z [redacted] prawdopodobieństwem efektywności kosztowej, natomiast stosowanie FIN w miejsce GA wiąże się z [redacted] prawdopodobieństwem efektywności kosztowej.

Populacja RES

Na podstawie wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, uwzględniając RSS, można oszacować, że stosowanie FIN w miejsce NAT wiąże się ze [redacted] prawdopodobieństwem efektywności kosztowej, natomiast stosowanie FIN w miejsce INF wiąże się z [redacted] prawdopodobieństwem efektywności kosztowej.

Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 11. „Jednokierunkowa analiza wrażliwości”).

5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 76. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analiza dotyczy dwóch niezależnych populacji: SOT RRMS oraz RES RRMS. Obie populacje zostały zdefiniowane poprawnie – zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. W przypadku populacji SOT wniosek refundacyjny dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu do maksymalnie 60 miesięcy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Dla każdej z populacji przeprowadzono porównanie z dwoma komparatorami: SOT: FIN vs INF oraz FIN vs GA; RES: FIN vs INF oraz FIN vs NAT (dla pacjentów z JCV-)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	SOT – brak uwag. RES – zastosowanie CUA wynika z faktu istniejącego obecnie ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu stosowania NAT (60 miesięcy). Na podstawie analizy klinicznej nie stwierdzono różnic IS w większości uwzględnionych punktów końcowych, poza redukcją niepełnosprawności (w badaniu obserwacyjnym Prosperini 2016 NAT wykazał IS przewagę nad FIN w tym punkcie końcowym). W niniejszej AE nie różnicowano efektywności klinicznej FIN i NAT (poza prawdopodobieństwem PML), zatem jedyną przesłanką za zastosowaniem CUA jest różny czas stosowania porównywanych technologii (NAT – maksymalnie 5 lat; FIN – dożywotnio).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W przypadku choroby jaka jest stwardnienie rozsiane zasadne byłoby rozważenie wykonania analizy również z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / NIE	SOT: W ramach AKL nie odnaleziono badań porównujących FIN z komparatorami w czasie dłuższym niż 5 lat (czego dotyczy wniosek refundacyjny), zatem cała analiza ekonomiczna opiera się na estymacji danych z badań z krótszym okresem obserwacji. RES: FIN vs INF – brak uwag. FIN vs NAT – odnaleziono dane kliniczne sugerują przewagę NAT pod względem skuteczności klinicznej (większość różnic, poza redukcją niepełnosprawności nie jest jednak istotna statystycznie). W niniejszej analizie oszacowano, że FIN w porównaniu z NAT generuje więcej QALY, co wynika z faktu, że FIN stosowany jest dożywotnio, natomiast NAT maksymalnie 5 lat, poza tym duży wpływ na efekty zdrowotne NAT ma założenie o serokonwersji pacjentów z JCV(-) do JCV(+) co, w rozpatrywanym modelu, skutkuje zakończeniem terapii NAT. Można zatem podsumować, że większa skuteczność FIN w stosunku do NAT oszacowana w niniejszym modelu ekonomicznym nie została wykazana w AKL i wynika głównie z krótszego stosowania NAT.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizy wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Efekty zdrowotne dla NAT odnoszą się jedynie do 5 lat jego stosowania po tym czasie wszyscy pacjenci w modelu zaprzestają stosowania NAT i stosują inne leczenie (określone na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych), oczywiście efekty tego leczenia zostały uwzględnione w analizie, zatem w każdym przypadku koszty i efekty szacowane są dożywotnio.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności testowano również w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili szeroką analizę wrażliwości, zarówno jednokierunkowe, deterministyczne analizy wrażliwości jak i wielokierunkową, probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

SOT: kluczowym ograniczeniem wiarygodności wyników jest brak badań klinicznych porównujących FIN z komparatorami (INF i GA) w czasie dłuższym niż 5 lat (czego dotyczy wnioski refundacyjny), zatem cała analiza ekonomiczna opiera się na estymacji danych z badań z krótszym okresem obserwacji.

RES: FIN vs INF – większość danych klinicznych pochodzi z badania obserwacyjnego Prosperini 2016 (zatem o niższej wiarygodności niż RCT) oraz z badania TRANSFORMS, w którym populacja RES RRMS stanowiła jedynie około 6,5% pacjentów. Brak danych klinicznych wysokiej jakości ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.

FIN vs NAT – zastosowanie CUA wynika jedynie z faktu istniejącego obecnie ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu stosowania NAT (60 miesięcy). Na podstawie analizy klinicznej nie stwierdzono różnic IS w większości uwzględnionych punktów końcowych, poza redukcją niepełnosprawności (w badaniu obserwacyjnym Prosperini 2016 NAT wykazał IS przewagę nad FIN w tym punkcie końcowym). W niniejszej AE nie różnicowano efektywności klinicznej FIN i NAT (poza prawdopodobieństwem PML), zatem jedyną przesłanką za zastosowaniem CUA jest różny czas stosowania porównywanych technologii (NAT – maksymalnie 5 lat; FIN – dożywotnio). W niniejszej analizie oszacowano, że FIN w porównaniu z NAT generuje więcej QALY, co wynika najprawdopodobniej z faktu, że FIN stosowany jest dożywotnio, natomiast NAT maksymalnie 5 lat, poza tym duży wpływ na efekty zdrowotne NAT ma założenie o serokonwersji pacjentów z JCV(-) do JCV(+) co, w rozpatrywanym modelu, skutkuje zakończeniem terapii NAT. Można zatem podsumować, że większa skuteczność FIN w stosunku do NAT oszacowana w niniejszym modelu ekonomicznym nie została wykazana w AKL i wynika głównie z krótszego stosowania NAT.

5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników. W populacji SOT brak jest badań klinicznych porównujących FIN z komparatorami (INF i GA) w czasie dłuższym niż 5 lat (czego dotyczy wnioski refundacyjny).

W przypadku populacji RES większość danych pochodzi z badania obserwacyjnego, które cechuje niższa wiarygodność w stosunku do randomizowanych badań klinicznych, obniża to wiarygodność wyników uzyskanych w niniejszej AE. W badaniu RCT (TRANSFORMS), wykorzystanym przy szacowaniu efektywności klinicznej FIN vs INF, jedynie 6,5% pacjentów stanowią pacjenci z RES RRMS.

5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

W przypadku porównania FIN vs NAT odnaleziono dane kliniczne sugerują przewagę NAT pod względem skuteczności klinicznej (większość różnic, poza redukcją niepełnosprawności nie jest jednak istotna statystycznie). W niniejszej analizie nie różnicowano efektywności klinicznej FIN i NAT (poza PML). Oszacowano, że FIN w porównaniu z NAT generuje więcej QALY, co wynika z faktu, że FIN stosowany jest dożywotnio, natomiast NAT maksymalnie 5 lat, poza tym duży wpływ na efekty zdrowotne NAT ma założenie o serokonwersji pacjentów z JCV(-) do JCV(+) co, w rozpatrywanym modelu, skutkuje zakończeniem terapii NAT. Można zatem podsumować, że większa skuteczność FIN w stosunku do NAT oszacowana w niniejszym modelu ekonomicznym nie została wykazana w AKL i wynika głównie z krótszego stosowania NAT.

5.4.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia dotyczące cen progowych (dostosowanie do aktualnego proggu opłacalności, uwzględnienie cen komparatorów na podstawie danych refundacyjnych) oraz ceny maksymalnej wynikającej z zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Szczegóły obliczeń oraz ich wyniki przedstawione zostały w rozdziale 5.3.2. „Wyniki analizy progowej”.

Przeliczono również wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (zaktualizowano prób opłacalności oraz przedstawiono wyniki uwzględniające ceny komparatorów na podstawie danych refundacyjnych). Szczegóły obliczeń oraz ich wyniki przedstawione zostały w rozdziale 5.3. „Wyniki analizy wrażliwości”.

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili szacunki dotyczące kosztów rocznej terapii FIN i NAT. Jako, że analiza kliniczna nie wykazała różnic IS dla znacznej większości punktów końcowych, porównano roczne koszty stosowania obu terapii zakładając brak różnic w efektywności klinicznej, dodatkowo uwzględniono koszty PML w ramieniu NAT (koszt leczenia PML oraz roczny odsetek pacjentów zapadających na PML, którzy stosują NAT zaczerpnięto z AE wnioskodawcy, odpowiednio: 11 548,55 PLN i 0,4%). Dawkowanie w obliczeniach przyjęto na podstawie ChPL Tysabri oraz Gilenya. Założono, że pacjent stosuje leczenie przez cały rok (365,25 dni). W przypadku kosztu leków uwzględniono RSS (dla FIN dane zaczerpnięto z AE wnioskodawcy, w przypadku NAT bazowano na komunikacie DGL odnośnie refundacji leków za okres od stycznia do lipca 2017 r. - <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html>). W przypadku NAT uwzględniono dodatkowo koszty podania wynoszące 468 PLN.

Oszacowano, że roczny koszt terapii FIN to ██████████ PLN, zaś roczny koszt stosowania NAT to 73 414,37 PLN (w tym 46,19 PLN to koszty związane z PML i 6 104,89 PLN koszty podania). Zatem roczny koszt terapii FIN jest wyższy od rocznego kosztu terapii NAT o ██████████ PLN.

5.5. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności zmiany zapisów w Programie lekowym, dotyczących ograniczenia maksymalnego czasu stosowania fingolimodu do 60 miesięcy w przypadku populacji SOT RRMS (aktualnie refundacja ograniczona do maksymalnego okresu leczenia wynoszącego 60 miesięcy) oraz określenie opłacalności finansowania fingolimodu w populacji chorych na RES RRMS bez ograniczenia czasu terapii (aktualnie brak refundacji w tej populacji).

W analizie uwzględniono pacjentów z rozpoznaniem ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego:

- SOT RRMS – populacja z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym lekiem pierwszego rzutu.
- RES RRMS – populacja z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.

Ocenianą interwencję stanowi lek Gilenya (fingolimod), który porównano w zależności od populacji z:

SOT RRMS:

- Interferon beta (INF)
- Octan glatirameru (GA)

RES RRMS:

- Natalizumab (NAT) – jedynie w populacji chorych z ujemnym wynikiem przeciwciał anti-JCV),
- Interferon beta (IFN).

W przypadku wszystkich porównań zastosowano technikę użyteczności-kosztów (CUA). Należy zwrócić uwagę, że w przypadku porównania FIN z NAT zastosowano CUA pomimo braku różnic IS w zdecydowanej większości punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu tych technologii. Podejście takie wynika z założenia, że NAT stosowany jest obecnie przez maksymalnie 60 miesięcy (zgodnie z zapisami funkcjonującego programu lekowego), natomiast fingolimod stosowany jest dożywotnio (do utraty skuteczności leczenia). Dodatkowo uwzględniono, że w przypadku serokonwersji z JCV(-) do JCV (+) pacjenci leczeni NAT będą przerywać terapię tym lekiem, założenie to ma również znaczny wpływ na generowane wyniki zdrowotne. Należy zaznaczyć, że NAT stosowany w populacji JCV (+) uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. W obecnej sytuacji refundacyjnej podejście takie jest uzasadnione, jednak w przypadku zniesienia ograniczenia czasowego oraz stosowania NAT jedynie w populacji JCV (-) niniejsza analiza dla porównania FIN vs NAT nie będzie miarodajna – w takim przypadku zasadne byłoby przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów

Analizy przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Ze względu na m. in. sposób finansowania wnioskowanej technologii (program lekowy – bezpłatnie dla pacjenta) wyniki z obu perspektyw są bardzo zbliżone, z tego powodu w niniejszej AWA zaprezentowano jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty podania i przepisania leku, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia rzutu choroby, koszty leczenia objawowego, koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji, koszty PML. Pozostałe kategorie kosztów: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML) uznano za nieróżniące, nie były zatem brane pod uwagę w obliczeniach.

Uwzględniono dyskontowanie zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów, 3,5% dla efektów zdrowotnych).

W przypadku wyników dla populacji SOT kluczowym ograniczeniem wiarygodności wyników jest brak badań klinicznych porównujących FIN z komparatorami (INF i GA) w czasie dłuższym niż 5 lat (czego dotyczy wniosek refundacyjny), zatem cała analiza ekonomiczna opiera się na estymacji danych z badań z krótszym okresem obserwacji.

Kluczowe ograniczenia w przypadku populacji RES dla porównania:

- FIN vs INF – większość danych klinicznych pochodzi z badania obserwacyjnego Prosperini 2016 (zatem o niższej wiarygodności niż RCT) oraz z badania TRANSFORMS, w którym populacja RES RRMS stanowiła jedynie około 6,5% pacjentów. Brak danych klinicznych wysokiej jakości ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.
- FIN vs NAT – zastosowanie CUA wynika jedynie z faktu istniejącego obecnie ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu stosowania NAT (60 miesięcy) oraz stosowania NAT tylko w przypadku JCV (-). Na podstawie analizy klinicznej nie stwierdzono różnic IS w większości uwzględnionych punktów końcowych, poza redukcją niepełnosprawności (w badaniu obserwacyjnym Prosperini 2016 NAT wykazał IS przewagę nad FIN w tym punkcie końcowym). W niniejszej AE nie różnicowano efektywności klinicznej FIN i NAT (poza prawdopodobieństwem PML), zatem główną przesłanką za zastosowaniem CUA jest różny czas stosowania porównywanych technologii (NAT – maksymalnie 5 lat; FIN – dożywotnio). W niniejszej analizie oszacowano, że FIN w porównaniu z NAT generuje więcej QALY, co wynika najprawdopodobniej z faktu, że FIN stosowany jest dożywotnio, natomiast NAT maksymalnie 5 lat, poza tym duży wpływ na efekty zdrowotne NAT ma założenie o serokonwersji pacjentów z JCV(-) do JCV(+) co, w rozpatrywanym modelu, skutkuje zakończeniem terapii NAT. Można zatem podsumować, że większa skuteczność FIN w stosunku do NAT oszacowana w niniejszym modelu ekonomicznym nie została wykazana w AKL i wynika głównie z krótszego stosowania NAT.

Wyniki:

Interpretując wyniki analizy dla porównania FIN vs NAT w populacji RES RRMS należy mieć na uwadze, że zastosowanie CUA wynika praktycznie jedynie z faktu istniejącego obecnie ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu stosowania NAT (60 miesięcy). Zatem przedstawiono wyniki dla porównania FIN stosowanego dożywotnio z NAT stosowanym maksymalnie przez 5 lat. W przypadku zniesienia ograniczenia czasu stosowania NAT niniejsza analiza nie będzie miarodajna.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ, uwzględniające proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów (na podstawie danych refundacyjnych).

Populacja SOT – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na ████████ PLN/QALY. Stosowanie FIN w miejsce

GA jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [REDAKTOWANE] PLN/QALY. FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF oraz GA zarówno z RSS jak i bez RSS.

Populacja RES – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [REDAKTOWANE] PLN/QALY. Stosowanie FIN w miejsce NAT (stosowanym maksymalnie 60 mies.) jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [REDAKTOWANE] PLN/QALY. FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF oraz NAT zarówno z RSS jak i bez RSS.

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili szacunki dotyczące kosztów rocznej terapii FIN i NAT. Jako, że analiza kliniczna nie wykazała różnic w efektywności klinicznej porównano roczne koszty stosowania obu terapii zakładając, brak różnic w efektywności klinicznej, dodatkowo uwzględniono koszty PML w ramieniu NAT. Oszacowano, że roczny koszt terapii FIN to [REDAKTOWANE] PLN, zaś roczny koszt stosowania NAT to 73 414,37 PLN (w tym 46,19 PLN to koszty związane z PML i 6 104,89 PLN koszty podania). Zatem roczny koszt terapii FIN jest wyższy od rocznego kosztu terapii NAT o [REDAKTOWANE] PLN.

Wyniki przedstawione poniżej uwzględniają ceny komparatorów pochodzące z Obwieszczenia MZ, zatem nie uwzględniają potencjalnych instrumentów ryzyka (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS). Brak uwzględnienia RSS dla komparatorów skutkuje obniżeniem oszacowanych wartości ICUR. Autorzy AE wnioskodawcy przedstawili wyniki uwzględniające ceny komparatorów na podstawie danych refundacyjnych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Populacja SOT – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 272 814 PLN/QALY bez RSS ([REDAKTOWANE] PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF zarówno z RSS jak i bez RSS. Stosowanie FIN w miejsce GA jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 271 546 PLN/QALY bez RSS ([REDAKTOWANE] PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do GA zarówno z RSS jak i bez RSS

Populacja RES – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 186 990 PLN/QALY bez RSS ([REDAKTOWANE] PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF zarówno z RSS jak i bez RSS. Stosowanie FIN w miejsce NAT (stosowanym maksymalnie 60 mies.) jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 172 761 PLN/QALY bez RSS ([REDAKTOWANE] PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do NAT bez RSS, natomiast wnioskowanie zmienia się uwzględniając zaproponowany RSS (FIN jest opłacalny).

Wyniki analizy progowej

Przedstawione ceny progowe oszacowane przez analityków Agencji odnoszą się do aktualnego na dzień przekazania niniejszej AWA progu opłacalności – 134 514 PLN.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ, **uwzględniające potencjalne RSS dla komparatorów** (na podstawie danych refundacyjnych).

Populacja SOT

W związku z brakiem wykazania wyższości FIN nad komparatorami w AKL w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 4 946,21 PLN (CHB – 5 609,01 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z GA – 5 006,26 PLN (CHB – 5 677,10 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo, w związku z uwagami Agencji, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (uwzględniając koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych jest to INF) wynosi 3 814,27 PLN (cena zbytu netto – 3 363,55 PLN).

Populacja RES

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 4 526,44 PLN (CHB – 5 132,99 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z NAT – 5 032,47 PLN (CHB – 5 706,82 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ceny przedstawione poniżej odnoszą się do **analizy podstawowej wnioskodawcy**, należy zaznaczyć, że w wariantcie podstawowym **ceny komparatorów pochodzą z Obwieszczenia MZ**, zatem **nie uwzględniają potencjalnych instrumentów dzielenia ryzyka**. Brak uwzględnienia potencjalnych RSS dla komparatorów skutkuje zawyżeniem oszacowanych cen progowych.

Populacja SOT

W związku z brakiem wykazania wyższości FIN nad komparatorami w AKL w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 5 236,43 PLN (CHB – 5 938,12 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z GA – 5 234,84 PLN (CHB – 5 936,31 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo, w związku z uwagami Agencji, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (GA) wynosi 4 091,10 PLN (cena zbytu netto - 3 607,67 PLN).

Populacja RES

W związku z wykazaniem w AKL wyższości FIN nad INF w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 5 183,11 PLN (CHB – 5 877,65 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z NAT – 5 863,83 PLN (CHB – 6 649,58 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby). Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya w przedstawionym wskazaniu.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

W analizie 5-letni horyzont czasowy (od stycznia 2018 do grudnia 2022 r.)

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że FIN nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że FIN jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej 1105.0 Fingolimod.

Wnioskodawca zaproponował RSS.

Wnioskodawca, oprócz wariantu podstawowego BIA, przedstawił również analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano następujące źródła, m.in.:

- Informator o Umowach NFZ – liczba ośrodków z uprawnieniami do prowadzenia leczenia w ramach Programu lekowego B.46; oszacowania liczby potencjalnych świadczeniodawców, którzy mogliby przyjąć dodatkowych pacjentów; wskaźnik przepustowości;
- Sprawozdanie NFZ z działalności za 2015 rok - liczba osób oczekujących na badania rezonansem magnetycznym z kontrastem oraz konsultacje okulistyczne i dermatologiczne;
- portal Kolejki NFZ - oszacowania liczby potencjalnych świadczeniodawców, którzy mogliby przyjąć dodatkowych pacjentów; wskaźnik przepustowości;

- Opinie eksperckie – dane na temat schematu terapii po skutecznym 5-letnim leczeniu w ramach Programu lekowego B.46; dane na temat odsetka pacjentów stosujących poszczególne interwencje w populacji SOT RRMS i RES RRMS (dane wykorzystane do określenia prawdopodobieństwa progresji do SPSM); odsetek chorych z ujemnym mianem przeciwciał anty-JCV; udziały w rynku;
- publikacja Prosperini 2016 – założenie, że chorzy we wskazaniu SOT RRMS są starsi o ok. 6 lat od chorych wcześniej nieleczonych we wskazaniu RES RRMS; czas do wystąpienia zmian w obrazach MRI; progresja niesprawności w skali EDSS; liczba nowozdiagnozowanych chorych na RES RRMS w Polsce;
- Baza Demografii Głównego Urzędu Statystycznego – dane demograficzne do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu;
- publikacja Scalfari 2013 - standaryzowany współczynnik umieralności dla SM w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu;
- kryteria wykluczenia chorych z wnioskowanego PL – założenia dotyczące prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia;
- publikacje Tremlett 2008, Trojano 2007 i Koch 2008 - prawdopodobieństwo SPSM;
- analizy weryfikacyjne AOTMiT dla leków Tysabri oraz Tecfidera - czas do wystąpienia dwóch rzutów choroby;
- badania FREEDOMS i AFFIRM - progresja niesprawności w skali EDSS;
- badania FREEDOMS i FREEDOMS II – OR dla punktu końcowego „końcowego brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych” w zakresie BSC (czas do zmian w obrazach MRI);
- publikacje Kappos 2010, Polman 2006, Ebers 1998, Kieseier 2005 oraz Fox 2012 - prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, niepoddających się rutynowemu postępowaniu;
- publikacje Butzkueven 2016 oraz Pavlovic 2015 - prawdopodobieństwo PML;
- prezentacja Wieczorek 2015 - odsetek pacjentów niepodjęających leczenia;
- dane refundacyjne NFZ dla FIN i NAT za lata 2013-2016 - obliczenia populacji RES JCV- i SOT RRMS;

Koszty

Cenę preparatu Gilenya przyjęto na poziomie deklarowanym przez Wnioskodawcę. Cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN) – cena za 1 mg preparatu wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN).

Zgodnie z zaproponowanym RSS, [redacted] W przeliczeniu na 1 mg substancji czynnej cena hurtowa z RSS wynosi [redacted] PLN.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono:

- koszty leków;
- koszt podania i przepisania leku;
- monitorowania i diagnostyki;
- koszty leczenia rzutu choroby;
- koszty leczenia objawowego;
- koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji;
- koszt PML.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące dla porównywanych technologii.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML) uznano za nieróżniące.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej oszacowano na podstawie badania ankietowego oraz publikacji: Mohr 2000, Mohr 1999, Foley 1987, Malcomson 2007, Crawford 1987, Visschedijk 2004, Mohr 2005, Mohr 2001, Tesar 2003, Khan 2008, Gałązka-Sobotka 2016, Pasek 2009.

Podsumowanie danych wejściowych

Tabela 77. Dane wejściowe do modelu BIA (na podstawie analizy BIA wnioskodawcy)

Parametr	Wartość / odwołanie do BIA wnioskodawcy
RSS	
Cena zbytu netto leku Gilenya [PLN]	
Ceny leków uwzględnione w analizie	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 78 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 80
Wiek początkowy chorych (lata)	27,2
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia (SOT RRMS)	8,4
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia (RES RRMS)	2,4
Udziały technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 60
Udziały technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej w scenariuszu nowym	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 62
Udziały technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu chorych z Programu lekowego po przekroczeniu 5 lat terapii	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 64
Liczba nowych pacjentów z RES JCV+ RRMS	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 44
Liczba nowych pacjentów z RES JCV- RRMS	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 44
Prognoza łącznej liczby pacjentów w programie lekowym	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 48
Prawdopodobieństwo wzrostu przepustowości na rok	50%
Przepustowość	11%
Wskaźnik przepustowości i liczba dodatkowych miejsc w Programie lekowym w scenariuszu nowym	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 59
Modelowanie ARR	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 183
Modelowanie czasu do progresji niesprawności w populacji RES RRMS	Rozkład log-normalny, Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 168
Modelowanie czasu do progresji niesprawności w populacji SOT RRMS	Rozkład log-normalny, Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 179
Modelowanie czasu do wystąpienia zmian w obrazach MRI	Rozkład log-normalny Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 184
Modelowanie czasu do wystąpienia działań niepożądanych niepoddających się rutynowemu postępowaniu	Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 187
Modelowanie czasu do SPSM	Rozkład Weibulla, Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 193
Standaryzowany współczynnik umieralności	2,54
Prawdopodobieństwo zgonu	Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 197
Koszty leczenia przed progresją choroby	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 103
Koszty leczenia po progresji choroby	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 105
Roczne ryzyko PML	0,4%
Prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku PML	40%
Koszt PML	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. - str. 103

6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
SOT RRMS					
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	440	824	1224	1595	1890
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	790	901	976	1008	1024
RES RRMS					
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	46	91	137	183	228
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	32	62	88	113	134
Ogółem					
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	485	915	1361	1777	2118
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	821	962	1065	1121	1158

*Obecnie FIN refundowany jest w ramach programu lekowego dla SM (B.46.)

Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ [mIn PLN]

Kategoria kosztów	Wyniki bez RSS					Wyniki z RSS				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
SOT RRMS										
Scenariusz istniejący										
Koszty wnioskowanego leku										
Koszty pozostałe										
Koszty sumaryczne	108,94	120,77	130,58	139,26	145,51					
Scenariusz nowy										
Koszty wnioskowanego leku										
Koszty pozostałe										
Koszty sumaryczne	115,20	130,67	143,61	153,56	159,55					
Koszty inkrementalne										
Koszty wnioskowanego leku										
Koszty pozostałe										
Koszty sumaryczne	6,26	9,90	13,03	14,30	14,03					
RES RRMS										
Scenariusz istniejący										
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	14,24	14,26	15,06	15,92	16,87	14,23	14,27	15,08	15,94	16,89
Koszty sumaryczne	14,24	14,26	15,06	15,92	16,87	14,23	14,27	15,08	15,94	16,89
Scenariusz nowy										

Kategoria kosztów	Wyniki bez RSS					Wyniki z RSS				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Koszty wnioskowanego leku										
Koszty pozostałe										
Koszty sumaryczne	15,31	16,39	18,21	20,10	22,05					
Koszty inkrementalne										
Koszty wnioskowanego leku										
Koszty pozostałe										
Koszty sumaryczne	1,07	2,13	3,14	4,18						
Ogółem										
Scenariusz istniejący										
Koszty wnioskowanego leku										
Koszty pozostałe										
Koszty sumaryczne	123,18	135,03	145,65	155,18	162,38					
Scenariusz nowy										
Koszty wnioskowanego leku										
Koszty pozostałe										
Koszty sumaryczne	130,51	147,06	161,82	173,66	181,60					
Koszty inkrementalne										
Koszty wnioskowanego leku										
Koszty pozostałe										
Koszty sumaryczne	7,33	12,03	16,17	18,48	19,22					

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Gilenya (fingolimod) stosowanego w populacjach SOT RRMS i RES RRMS przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie [] mln PLN, [] mln PLN, [] PLN, [] mln PLN i [] mln PLN, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 7,33 mln PLN, 12,03 mln PLN, 16,17 mln PLN, 18,48 mln PLN i 19,22 mln PLN. W powyższej tabeli przedstawiono również wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanego leku odrębnie dla populacji SOT i RES. W niniejszej analizie nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, które są zbliżone do perspektywy NFZ – różnice nie przekraczają 0,2%.

6.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 80. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca nie uzasadnił, dlaczego przyjęte wartości dla udziałów FIN w rynku (oszacowane na podstawie danych udostępnionych przez NFZ; Tabela 18 analizy BIA wnioskodawcy) nie sumują się w każdym roku do 100%. Założenia dotyczące udziałów poszczególnych technologii opierają głównie na opiniach ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wskazane we wniosku roczne wiekości dostaw, w przypadku objęcia refundacją (opakowania) pokrywają oszacowaną liczbę opakowań na podstawie wyników BIA w pierwszych trzech latach refundacji wnioskowanej technologii (horyzont czasowy analizy wynosi 5 lat, a dane we wniosku na temat wielkości dostaw obejmują jedynie okres pierwszych trzech lat refundacji).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Gilenya będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 9.4 BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie, m.in. cen leków, udziałów w rynku, parametru przepustowości, odsetka chorych niestosujących żadnego leczenia, parametrów związanych z wiekiem początkowym pacjentów, założeń dotyczących wyboru rozkładów prawdopodobieństwa dla czasu przeżycia wolnego od progresji niesprawności w skali EDSS, skuteczności FIN i NAT w oparciu o indywidualne krzywe przeżycia, czasu do zmian MRI w ramieniu PLC, czasu do wystąpienia SPSM, kosztów podania terapii: FIN, NAT, IFN, GA i FD.

6.4.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawcy testuje w ramach analizy wrażliwości. Analizę wrażliwości przedstawiono dla takich zmiennych jak: ceny leków, udziały w rynku, parametr przepustowości, odsetek chorych niestosujących żadnego leczenia, parametry związane z wiekiem początkowym pacjentów, założenia dotyczące wyboru rozkładów prawdopodobieństwa dla czasu przeżycia wolnego od progresji

niesprawności w skali EDSS, skuteczność FIN i NAT w oparciu o indywidualne krzywe przeżycia, czas do zmian MRI w ramieniu PLC, czas do wystąpienia SPSM, koszty podania terapii: FIN, NAT, IFN, GA i FD.

Największe wątpliwości Agencji budzi oszacowanie udziałów FIN i komparatorów w poszczególnych wnioskowanych populacjach. W tym celu wykorzystano dane trzech ankietowanych ekspertów, które charakteryzowały się znaczną rozbieżnością, a w przypadku niektórych pytań nie uzyskano odpowiedzi od trzech klinicystów. Można zatem wnioskować, że praktyka kliniczna w leczeniu SM w Polsce jest różnorodna, a eksperci opierają się na własnych doświadczeniach szacując wartości poszczególnych parametrów w przybliżeniu. Nie można więc wykluczyć, że średnia z opinii ekspertów istotnie odbiega od rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu SM w zakresie szacowanych zmiennych, co stanowi istotne ograniczenie niniejszej analizy.

Udziały dla BSC, IFN, GA i FD w:

- populacji RES JCV+ RRMS w scenariuszu istniejącym,
- leczeniu stosowanym po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (SOT RRMS),
- leczeniu stosowanym po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (RES RRMS),

ustalono na podstawie założenia wynikającego z opinii tylko jednego eksperta, który wskazał, że IFN, pegylowany IFN, GA oraz FD są stosowane u 25% chorych (ze względu na brak odrębnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca przyjął, że technologie IFN i pegylowany IFN są tożsame i zaliczają się do jednej grupy) i w efekcie przyjęto, że połowa pacjentów stosuje IFN natomiast GA i FD po 25% (przy uwzględnieniu BSC odsetki dla IFN, GA i FD wynoszą kolejno 47%, 23% i 23%). Natomiast dane refundacyjne i dane IMS wskazują na znacznie wyższe wartości udziałów dla IFN, nieco niższe dla GA i znacznie niższe dla FD. Zestawienie wartości udziałów dla BSC, IFN, GA i FD w poszczególnych populacjach w zależności od źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. Zestawienie wartości udziałów dla BSC, IFN, GA i FD w poszczególnych populacjach w zależności od źródła danych, na podstawie BIA wnioskodawcy

Technologia	Dane z ankiety (analiza podstawowa)	Dane refundacyjne + założenie na podstawie ankiety* (analiza wrażliwości)	Dane IMS+ założenie na podstawie ankiety* (analiza wrażliwości)
Technologie stosowane w RES JCV+ RRMS (scenariusz istniejący)			
BSC	7%	7%	7%
IFN	47%	73%	76%
GA	23%	19%	14%
FD	23%	2%	2%
Leczenie stosowane po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (SOT RRMS)			
BSC	42%	42%	42%
IFN	29%	45%	48%
GA	15%	12%	9%
FD	15%	1%	2%
Leczenie stosowane po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (RES RRMS)			
BSC	20%	20%	20%
IFN	40%	62%	66%
GA	20%	16%	12%
FD	20%	2%	2%

*Założenie, że udziały są proporcjonalne: IFN 50% (IFNB 25%, pegIFN 25%), GA 25%, FD 25%

Z uwagi na powyższe, niezrozumiałe jest podejście wnioskodawcy, który w analizie podstawowej uwzględnił niepewne wartości udziałów oszacowane przez jednego eksperta, a bardziej realne warianty opierające się na danych refundacyjnych testował w analizie wrażliwości. Ponadto, takie podejście nie jest konserwatywne, gdyż jak wskazują wyniki analizy wrażliwości, wydatki płatnika są większe przy uwzględnieniu danych refundacyjnych. Zdaniem Agencji, dane refundacyjne powinny stanowić wariant podstawowy analizy BIA. Agencja zweryfikowała spójność danych refundacyjnych przedstawionych przez wnioskodawcę z danymi nadesłanymi przez NFZ. W poniższej tabeli przedstawiono udziały IFN, GA, FD stosowanych w ramach programu lekowego B29 "Leczenie

stwardnienia rozsianego" raportowane zarówno w roku 2016 oraz wariant z uwzględnieniem szerszego okresu raportowania danych, od 2012 r. do 2016 r..

Tabela 82. Udziały technologii stosowanych w ramach programu lekowego B29 "Leczenie stwardnienia rozsianego" na podstawie danych NFZ nadesłanych do Agencji.

Technologia	Udziały w 2016 r.		Udziały w okresie 2012-2016 r.	
	w liczbie pacjentów	w kwocie refundacji	w liczbie pacjentów	w kwocie refundacji
IFN	64%	79%	71,0%	81,8%
GA	25%	19%	21,4%	17,6%
FD	11%	2%	7,6%	0,6%

Zgodnie z powyższą tabelą, wartości udziałów obliczone na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję są zbliżone do wartości udziałów obliczonych przez wnioskodawcę na podstawie danych refundacyjnych (populacja RES JCV+ RRMS w scenariuszu istniejącym).

Jak wskazała analiza wrażliwości (patrz Rozdz. 6.3.2), przyjęcie wartości udziałów na podstawie danych refundacyjnych nieznacznie zwiększa inkrementalnie wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanej technologii, a ze względu na większą wiarygodność danych, wariant ten powinien być wariantem podstawowym analizy.

Istotny udział w leczeniu populacji RES RRMS JCV(+) mogą mieć alemtuzumab i teryflunomid. Wraz z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 lutego 2017 r. (po dacie złożenia przedmiotowego wniosku) preparaty te zostały objęte refundacją w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). W opinii KK w dziedzinie neurologii, prof. dr hab. Danuty Ryglewicz, alemtuzumab i teryflunomid będą przejmować udziały IFN i GA w terapii RRMS. Koszty IFN i GA na pacjenta (oszacowane na podstawie dawkowania z ChPL i ceny z Obwieszczenia MZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym mogą wynosić odpowiednio ok. 275 tys. PLN i 20 tys. PLN. Dla porównania, koszt alemtuzumabu i teryflunomidu w tym samym horyzoncie to odpowiednio ok. 271 tys. PLN i 200 tys. PLN. Powołując się na dane z AWA AOTMiT nr 15-OT-4351-9 i analizy wnioskodawcy dotyczące leku Lemtrada (alemtuzumab) koszty alemtuzumabu i IFN na pacjenta w 5-letnim horyzoncie czasowym mogą być zbliżone. Można zatem wnioskować, iż uwzględnienie w BIA alemtuzumabu i teryflunomidu podniosłoby wydatki płatnika w scenariuszu istniejącym, a więc inkrementalnie przekłada się na niższe koszty dla NFZ. Z uwagi na powyższe, można uznać, że brak alemtuzumabu i teryflunomidu w analizie BIA ma charakter konserwatywny.

Parametry populacyjne analizy BIA wnioskodawcy ustalone na podstawie ankiet eksperckich to „odsetek chorych z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV-”, oraz „liczba nowozdiagnozowanych chorych na RES RRMS w Polsce na rok”. Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję odsetek RES RRMS JCV- to 40-50%, co pokrywa się z wartością uwzględnioną w BIA wnioskodawcy (40%). Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wg ankietowanego przez Agencję KK w dziedzinie neurologii to 45 osób z RES RRMS JCV+ oraz 35 osób z RES RRMS JCV-, łącznie 80 pacjentów. Liczba nowozdiagnozowanych chorych na RES RRMS w Polsce na rok zgodnie z BIA wnioskodawcy to 63 osoby (według ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę wartość minimalna – 45, maksymalna – 80). Parametr ten nie jest testowany w analizie wrażliwości, w związku z powyższym, za zasadne jest uwzględnienie wpływu maksymalnej szacowanej przez ekspertów liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce na wydatki płatnika publicznego przy założeniu o pozytywnej decyzji refundacyjnej (stosowne obliczenia wykonano w Rozdz. 6.3.3. Obliczenia własne Agencji). Innym niepewnym parametrem populacyjnym analizy jest odsetek chorych nieakceptujących leczenia, który określono na podstawie prezentacji „Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia” (M. Wieczorek, Warszawa, 15.01.2015) dotyczącej badania przeprowadzonego wśród chorych z postacią rzutowo-remisyjną lub łagodną. Parametr ten jest testowany w analizie wrażliwości w zakresie 20-30% i ma relatywnie niewielki wpływ na wyniki BIA.

Na podstawie dostępnych danych refundacyjnych z lat 2013-2016 wnioskodawca oszacował liczbę chorych stosujących FIN i NAT w programie lekowym. FIN jest obecnie refundowany jedynie u chorych z SOT RRMS. Agencja zwróciła uwagę, że przyjęte wartości dla udziałów FIN i NAT w rynku (oszacowane na podstawie danych udostępnionych przez NFZ; Tabela 18 analizy BIA wnioskodawcy) w okresie 2013-2016 nie sumują się do 100% w każdym roku. Wynika to z tego, że do obliczenia udziału NAT wykorzystano wartości wyliczone z danych refundacyjnych NFZ dotyczących liczby opakowań zrefundowanych w poszczególnych miesiącach, natomiast analogiczną wartość dla udziału FIN podano posiłkując się innym źródłem, tj. liczbą pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46. zawartych w tabeli 98 BIA wnioskodawcy (również dane NFZ, przy czym podmiot nie podał dokładnego źródła tych danych). Nie wpływa to na wyniki BIA, ponieważ w okresie

prognozowanym udziały dla NAT są obliczane względem udziałów FIN i odsetki sumują się do 100%. W ramach obliczeń własnych Agencja testuje wariant, w którym to udziały dla FIN w programie lekowym B.46 są wyliczone na podstawie źródła danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań, analogicznie jak dla udziałów NAT w okresie sprawozdawczym 2013-2016.

Ograniczenia wymienione przez autorów BIA wnioskodawcy

- „Udziały poszczególnych technologii medycznych oszacowano na podstawie ankiety wśród ekspertów-klinicystów. Należy jednak podkreślić, że w przypadku wielu kluczowych kategorii (np. udziałów technologii medycznych stosowanych po wykluczeniu chorych z programu lekowego B.46. z powodu przekroczenia 5 lat terapii) odpowiedzi udzielone przez ekspertów znacznie różniły się od siebie. Pokazuje to, że praktyka kliniczna w Polsce jest zróżnicowana i nie ma jednoznacznego konsensusu co do leczenia chorych w analizowanym wskazaniu. Stanowi to ograniczenie analizy, które ma wpływ na ocenę wielkości kosztów i efektów zdrowotnych poszczególnych terapii.”
- „Modelowanie czasu do wykluczenia z Programu lekowego wykonano przy założeniu, że pacjent kończy leczenie w Programie lekowym w przypadku: przejścia w postać wtórnie postępującą, nieskuteczności leczenia (o uproszczonej definicji) lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niepoddających się rutynowemu postępowaniu. Następujące założenia bazują na opisie Programu lekowego, jednak stanowią jego uproszczenie. Takie podejście było konieczne ze względu na rozbieżności w definicji punktów końcowych w badaniach oraz w opisie programu lekowego.”
- „W przypadku rzutów choroby przyjęto, że wykluczenie z programu następuje w przypadku wystąpienie dwóch lub więcej rzutów w ciągu roku. Program lekowy dopuszcza także wykluczenie pacjenta w przypadku wystąpienia jednego ciężkiego rzutu wymagającego leczenia sterydami po 6 miesiącach leczenia, jednak nie odnaleziono danych umożliwiających modelowanie tego prawdopodobieństwa.”
- Definicja o nieskuteczności leczenia z uwzględnieniem zmian w obrazach MRI z badania Prosperini 2016 jest szersza niż kryteria wnioskowanego PL w tym zakresie, „jednak biorąc pod uwagę średnią liczbę zmian w sekwencji T2 w subpopulacji RES RRMS (6,3) i SOT RRMS (2,5) po 24 miesiącach, można wnioskować, że niedoszacowanie długości leczenia będzie nieistotną.”

W modelowaniu wykorzystano dane z badania Prosperini 2016, którego jakość oceniono w AK jako niską. „Dodatkowo z uwagi na rozbieżności danych w publikacji, jakość danych została obniżona do bardzo niskiej. Dane z badania Prosperini 2016 wykorzystano do modelowania czasu do progresji niesprawności oraz czasu do zmian w obrazach MRI. Dopasowanie krzywych wykonano za pomocą regresji nieliniowej na danych z wymienionych badań, która dała bardzo dobre rezultaty. Należy jednak mieć na uwadze, że niska jakość danych wejściowych może mieć wpływ na wiarygodność wykonanych ekstrapolacji. W związku z tym w analizie wrażliwości testowano dostępne parametryczne krzywe przeżycia.”

6.4.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 83. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy NFZ (wyniki z uwzględnieniem RSS) na podstawie analizy BIA wnioskodawcy.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny [mln PLN] w wariacie prawdopodobnym (ogółem)				
				2018	2019	2020	2021	2022
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d					
Koszt komparatorów	Koszt - obwieszczenie	alter	Koszt - dane refundacyjne					
Koszty leczenia rzutu jednostkowy	3 809,27	alter	3 640,00					
Koszt podania FIN	416,00	alter	1 248,00					
Koszt podania NAT	6 104,89	alter	1 356,64					
Koszt podania IFN	416,00	alter	1 248,00					
Koszt podania GA	416,00	alter	1 248,00					
Koszt podania FD	416,00	alter	1 248,00					
Odsetek chorych na RRMS nie stosujących żadnego leczenia	0,27	min	0,20					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny [mln PLN] w wariancie prawdopodobnym (ogółem)				
				2018	2019	2020	2021	2022
	0,27	max	0,30					
Wiek początkowy chorych	27,20	min	20,40					
	27,20	max	29,40					
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia - SOT RRMS (liczba lat)	8,43	min	7,50					
	8,43	max	9,30					
Długość trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia - RES RRMS (liczba lat)	2,42	min	1,80					
	2,42	max	3,20					
Udział technologii stosowanych w RES JCV+ RRMS (scenariusz istniejący) na podstawie:	ankiety	alter	ankiety + dane refundacyjne					
	ankiety	alter	ankiety + dane IMS					
Udział terapii stosowanej po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (SOT RRMS) na podstawie:	ankiety	alter	ankiety + dane refundacyjne					
	ankiety	alter	ankiety + dane IMS					
Udział terapii stosowanej po wykluczeniu z PL pomimo skutecznej terapii z powodu przekroczenia 5 lat leczenia (RES RRMS) na podstawie:	ankiety	alter	ankiety + dane refundacyjne					
	ankiety	alter	ankiety + dane IMS					
Dodatkowa przepustowość	0,13	min	0,00					
	0,13	max	0,24					
	0,13	alter	NIE					
Prawdopodobieństwo wzrostu przepustowości na rok	0,50	min	0,20					
	0,50	max	1,00					
Rozkład progresji EDSS RES	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Weibulla					
	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład log-logistyczny					
badanie bazowe	Prosperini 2016	alter	AFFIRM					
Rozkład progresji EDSS SOT	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Gompertza					
	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład log-logistyczny					
modelowanie progresji EDSS SOT	Prosperini 2016	alter	FREEDOMS					
modelowanie czasu do SPSM	Tremlett 2008	alter	Koch 2007					
Zmiany MRI: wybrany rozkład	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład Weibulla					
	Rozkład log-normalny	alter	Rozkład log-logistyczny					
Zmiany MRI OR FIN vs PLC	3,35	min	2,91					
	3,35	max	3,79					
SMR	2,54	min	1,30					
	2,54	max	2,89					
Zmiana EDSS FIN i NAT	Uśredniony	alter	Uśredniony					
Zmiana EDSS FIN i NAT	Uśredniony	alter	FIN					
Liczba rzutów FIN i NAT	Uśredniony	alter	Uśredniony					
Liczba rzutów FIN i NAT	Uśredniony	alter	FIN					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny [mln PLN] w wariacie prawdopodobnym (ogółem)				
		alter	Uśredniony	2018	2019	2020	2021	2022
Zmiany MRI FIN i NAT	Uśredniony	alter	Uśredniony	■	■	■	■	■
Zmiany MRI FIN i NAT	Uśredniony	alter	FIN	■	■	■	■	■
Modelowanie EDSS RES i SOT	niezależnie	alter	zależnie	■	■	■	■	■
Udział FIN w B.46. SOT RRMS w sc. n.	0,84	alter	1,00	■	■	■	■	■
Udział FIN w B.46. RES JCV- RRMS w sc. n.	0,60	alter	0,83	■	■	■	■	■
Udział FIN w B.46. RES JCV+ RRMS w sc. n.	0,83	alter	0,60	■	■	■	■	■
Terapia stosowana przez pacjentów oczekujących na przyjęcie do programu B.46.	FD	alter	IFN	■	■	■	■	■
Terapia stosowana przez pacjentów oczekujących na przyjęcie do programu B.46.	FD	alter	BSC	■	■	■	■	■

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wydatki płatnika publicznego mają następujące warianty:

- **koszt komparatorów na podstawie danych refundacyjnych** (koszt komparatorów w analizie podstawowej na podstawie obwieszczenia MZ) – względem analizy podstawowej wzrost inkrementalnych kosztów refundacji o ok. 7,7%, 10,5%, 3,0% i 0,9% kolejno w I, II, III i V roku refundacji oraz spadek kosztów o ok. 0,7% w IV roku;
- **wskaźnik przepustowości na poziomie 0,24** (wartość z analizy podstawowej – 0,13) – wzrost inkrementalnych kosztów refundacji o ok. 17,1%, 20,1%, 21,75%, 20,1%, 30,6%, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji, względem analizy podstawowej (parametr dotyczący prawdopodobieństwa przepustowości na rok ma mniejszy wpływ na wydatki płatnika niż zmiana w obrębie wartości wskaźnika przepustowości, w związku z tym nie przedstawiono wartości procentowych zmian względem analizy podstawowej);
- **brak uwzględnienia wskaźnika przepustowości** (leczenie otrzymają wszyscy pacjenci; w analizie podstawowej wskaźnik został uwzględniony) – wzrost inkrementalnych kosztów refundacji o ok. 22,2%, 29,3%, 39,1%, 49,3% i 61,7% odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji, względem analizy podstawowej;
- **wskaźnik przepustowości na poziomie 0,00** (wartość z analizy podstawowej – 0,13) – spadek inkrementalnych kosztów refundacji o ok. 20,4%, 23,9%, 26,6%, 30,9% i 38,7% odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji, względem analizy podstawowej;
- **udział FIN w programie lekowym B.46. (populacja SOT RRMS) na poziomie 100% w scenariuszu nowym** (wartość z analizy podstawowej – 84%) – spadek inkrementalnych kosztów refundacji o ok. 11,1%, 12,4%, 11,6%, 16,1% i 17,4%, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji, względem analizy podstawowej;
- **rozkład Weibulla dla czasu przeżycia wolnego od zmian w obrazach MRI** (w analizie podstawowej zastosowano rozkład log-normalny) - spadek inkrementalnych kosztów refundacji o ok. 6,3%, 8,15%, 9,4%, 10,4% i 10,6%, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji, względem analizy podstawowej;
- **BSC stosowana przez pacjentów oczekujących na przyjęcie do programu B.46.** (w analizie podstawowej pacjenci stosują FD) - spadek inkrementalnych kosztów refundacji o ok. 89,8%, 94,0%, 112,6%, 114,8%, 112,7%, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji, względem analizy podstawowej (w III, IV i V roku spadek wydatków względem analizy podstawowej przekracza 100%, co jest równoznaczne z generowaniem oszczędności dla płatnika).

Wariant, w którym wydatki NFZ na refundację są największe nie uwzględnia wskaźnika przepustowości i zakłada, że leczenie otrzymają wszyscy pacjenci (wzrost wydatków w zakresie 22-62%). Powyższe wartości procentowe obliczono dla perspektywy NFZ (wyniki w zakresie perspektywa wspólnej są praktycznie tożsame) oraz przy uwzględnieniu RSS.

6.4.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja zidentyfikowała niepewności oszacowań w ramach analizy BIA wnioskodawcy, które wymagały weryfikacji z uwzględnieniem obliczeń własnych.

- Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce (80 osób) na podstawie opinii KK w dziedzinie neurologii oraz ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę (wartość maksymalna sugerowana przez jednego z ankietowanych ekspertów). Liczebność uwzględniona w analizie BIA wnioskodawcy wynosi [redacted] (średnia z trzech opinii eksperckich).

Wyniki: z uwzględnieniem RSS inkrementalne wydatki NFZ na refundację FIN łączne w populacji SOT i RES wynoszą [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN i [redacted] mln PLN, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji. Względem analizy podstawowej odnotowano wzrost wydatków płatnika w poszczególnych latach refundacji o ok. 3,1-3,9%.

- Udziały dla FIN w programie lekowym B.46 na podstawie źródła danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań, analogicznie jak dla udziałów NAT w okresie sprawozdawczym 2013-2016.

Wyniki: z uwzględnieniem RSS inkrementalne wydatki NFZ na refundację FIN łączne w populacji SOT i RES wynoszą [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN, [redacted] mln PLN odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji. Względem analizy podstawowej odnotowano wzrost wydatków płatnika w I, IV i V roku refundacji, odpowiednio o ok. 20,4%, 8,5% i 8,3% oraz zmniejszenie wydatków w II i III roku refundacji o 0,8% i 4,2%.

6.5. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i poszerzonej (NFZ + pacjent), którą można uznać za tożsamą perspektywie NFZ, w 5-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2018 r.). Rozważano następujące scenariusze:

1. scenariusz istniejący – zakłada, że FIN nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
2. scenariusz nowy – zakłada, że FIN jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej 1105.0 Fingolimod.

Cenę preparatu Gilenya przyjęto na poziomie deklarowanym przez wnioskodawcę. Cena zbytu netto wynosi [redacted] PLN (cena hurtowa: [redacted] PLN). Zgodnie z zaproponowanym RSS, [redacted]

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono następujące koszty: leków, podania i przepisania leku, monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia rzutu choroby, koszty leczenia objawowego, koszty sprzętu medycznego i rehabilitacji, koszt PML. Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące dla porównywanych technologii. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML) uznano za nieróżniące.

Dla kluczowych parametrów modelu wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości.

Walidacja wewnętrzna dostarczonego przez wnioskodawcę modelu nie wykazała żadnych nieprawidłowości. Największe wątpliwości Agencji budzi oszacowanie udziałów FIN i komparatorów w poszczególnych wnioskowanych populacjach. W tym celu wykorzystano dane trzech ankietowanych ekspertów, które charakteryzowały się znaczną rozbieżnością, a w przypadku niektórych pytań nie uzyskano odpowiedzi od trzech klinicystów. Można zatem wnioskować, że praktyka kliniczna w leczeniu SM w Polsce jest różnorodna, a eksperci opierają się na własnych doświadczeniach szacując wartości poszczególnych parametrów w przybliżeniu. Nie można więc wykluczyć, że średnia z opinii ekspertów istotnie odbiega od rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu SM w zakresie szacowanych zmiennych, co stanowi istotne ograniczenie niniejszej analizy.

Udziały dla BSC, IFN, GA i FD ustalono na podstawie założenia wynikającego z opinii tylko jednego eksperta, który wskazał, że IFN, pegylowany IFN, GA oraz FD są stosowane u 25% chorych i w efekcie przyjęto, że połowa pacjentów stosuje IFN natomiast GA i FD po 25%. dane refundacyjne i dane IMS wskazują na znacznie wyższe wartości udziałów dla IFN, nieco niższe dla GA i znacznie niższe dla FD. Niezrozumiałe jest zatem podejście wnioskodawcy, który w analizie podstawowej uwzględnił niepewne wartości udziałów oszacowane przez jednego eksperta, a bardziej realne warianty opierające się na danych refundacyjnych testował w analizie wrażliwości. Jak wskazała analiza wrażliwości (patrz Rozdz. 6.3.2), przyjęcie wartości udziałów na podstawie danych refundacyjnych nieznacznie zwiększa inkrementalnie wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanej technologii. Udziały poszczególnych technologii oszacowane przez Agencję na podstawie danych NFZ są spójne z wartościami udziałów przedstawionymi przez wnioskodawcę.

Istotny udział w leczeniu populacji RES RRMS JCV(+) mogą mieć alemtuzumab i teryflunomid. Wraz z Obwieszczeniem MZ z dnia 26 lutego 2017 r. (po dacie złożenia przedmiotowego wniosku) preparaty te zostały objęte refundacją w ramach programu lekowego B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). Zdaniem Agencji, uwzględnienie w BIA alemtuzumabu i teryflunomidu podniosłoby wydatki płatnika w scenariuszu istniejącym, a więc inkrementalnie przekłada się na niższe koszty dla NFZ w analizowanym horyzoncie czasowym (efekt konserwatywny).

Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję odsetek RES RRMS JCV- to 40-50%, co pokrywa się z wartością uwzględnioną w BIA wnioskodawcy (40%). Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wg ankietowanego przez Agencję KK w dziedzinie neurologii to 45 osób z RES RRMS JCV+ oraz 35 osób z RES RRMS JCV-, łącznie 80 pacjentów. Liczba nowozdiagnozowanych chorych na RES RRMS w Polsce na rok zgodnie z BIA wnioskodawcy to 63 osoby (według ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę wartość minimalna – 45, maksymalna – 80). Parametr ten nie jest testowany w analizie wrażliwości i nieznacznie zwiększa inkrementalne wydatki NFZ na wnioskowaną technologię. Inny niepewny parametr populacyjny analizy to odsetek chorych nieakceptujących leczenia, który określono na podstawie prezentacji „Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia” (M. Wieczorek, Warszawa, 15.01.2015).

Agencja zwróciła uwagę, że przyjęte wartości dla udziałów FIN i NAT w rynku w okresie 2013-2016 nie sumują się do 100% w każdym roku. Wynika to z tego, że do obliczenia udziału NAT wykorzystano wartości wyliczone z danych refundacyjnych NFZ dotyczących liczby opakowań zrefundowanych w poszczególnych miesiącach, natomiast analogiczną wartość dla udziału FIN podano posiłkując się innym źródłem, tj. liczbą pacjentów leczonych w programach lekowych B.29 i B.46. zawartych w tabeli 98 BIA wnioskodawcy (również dane NFZ, przy czym podmiot nie podał dokładnego źródła tych danych). Nie wpływa to na wyniki BIA, ponieważ w okresie prognozowanym udziały dla NAT są obliczane względem udziałów FIN (sumarycznie wynoszą 100%). Przy uwzględnieniu wariantu, w którym udziały dla FIN w programie lekowym B.46 są wyliczone na podstawie źródła danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań (analogicznie, jak dla NAT) wydatki płatnika w perspektywie 5 lat refundacji mogą wzrosnąć (wyniki przedstawiono poniżej, w ramach obliczeń własnych).

Wyniki

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Gilenya (fingolimod) stosowanego łącznie w populacjach SOT RRMS i RES RRMS przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie █████ mln PLN, █████ mln PLN, █████ PLN, █████ mln PLN i █████ mln PLN, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 7,33 mln PLN, 12,03 mln PLN, 16,17 mln PLN, 18,48 mln PLN i 19,22 mln PLN. W powyższej tabeli przedstawiono również wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanego leku odrębnie dla populacji SOT i RES. W niniejszej analizie nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, które są zbliżone do perspektywy NFZ – różnice nie przekraczają 0,2%.

Analiza wrażliwości

Parametry o największym wpływie na wydatki płatnika publicznego to koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych, wskaźnik przepustowości na poziomie 0,24, brak uwzględnienia wskaźnika przepustowości, wskaźnik przepustowości na poziomie 0,00, udział FIN w programie lekowym B.46. (populacja SOT RRMS) na poziomie 100% w scenariuszu nowym, rozkład Weibulla dla czasu przeżycia wolnego od zmian w obrazach MRI, BSC stosowana przez pacjentów oczekujących na przyjęcie do programu B.46. Wariant, w którym wydatki NFZ na refundację są największe nie uwzględnia wskaźnika przepustowości i zakłada, że leczenie otrzymają wszyscy pacjenci (wzrost wydatków w zakresie 22-62%).

Obliczenia własne Agencji:

W ramach obliczeń własnych rozważano następujące warianty (wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ):

1. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce (80 osób) na podstawie opinii KK w dziedzinie neurologii oraz ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę (wartość maksymalna sugerowana przez jednego z ankietowanych ekspertów). Liczebność uwzględniona w analizie BIA wnioskodawcy wynosi [] (średnia z trzech opinii eksperckich). Względem analizy podstawowej odnotowano wzrost wydatków płatnika w poszczególnych latach refundacji o ok. 3,1-3,9%.
2. Udziały dla FIN w programie lekowym B.46 na podstawie źródła danych dotyczących liczby zrefundowanych opakowań, analogicznie jak dla udziałów NAT w okresie sprawozdawczym 2013-2016. Względem analizy podstawowej odnotowano wzrost wydatków płatnika w I, IV i V roku refundacji, odpowiednio o ok. 20,4%, 8,5% i 8,3% oraz zmniejszenie wydatków w II i III roku refundacji o 0,8% i 4,2%.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania leku Gilenya (fingolimod) we wnioskowanym wskazaniu.

W AR rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem BIA, tj. obejmujący okres od stycznia 2018 roku do końca grudnia 2022 roku.

Proponowane przez autorów analizy rozwiązanie polega na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku, przy obejmowaniu refundacją tych leków, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zamieszczenia odpowiednich zapisów w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że dla każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, zostanie przedłużona decyzja refundacyjna bez zmiany cen leków. Scenariusz nowy przedstawiony w niniejszej AR opiera się na rozwiązaniu proponowanym przez autorów AR wnioskodawcy.

Na podstawie wysokości limitów finansowania dla leków i przy założeniu wskazanej obniżki przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji refundacyjnej, obliczono kolejno nowe wysokości limitów finansowania dla każdego leku oraz oszczędności generowane na jednym zrefundowanym opakowaniu danego leku. Uwzględniając dane refundacyjne z okresu styczeń 2016 – grudzień 2016 obliczono teoretyczną wielkość refundacji w horyzoncie analizy (wynoszącym 5 lat). Tym samym dla leków, którym obowiązywanie decyzji refundacyjnej kończy się wraz z dniem 1 stycznia 2018 roku oszczędności dla płatnika publicznego generowane będą przez cały okres obowiązywania nowej i kolejnych decyzji refundacyjnych.

Opisane postępowanie przeprowadzone zostało dla leków widniejących na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych oraz w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Sumaryczny wynik analizy racjonalizacyjnej obliczony został na podstawie sumy oszczędności wygenerowanych dla leków w obu katalogach w okresie zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR wnioskodawcy.

Tabela 84. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na budżet

	Suma w okresie horyzontu analizy – perspektywa płatnika publicznego	
	z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Wynik analizy racjonalizacyjnej	190 496 935 PLN (154 198 160 PLN w ramach Programów Lekowych; 36 298 775 PLN w ramach leków stos. W chemioterapii)	
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)	██████████ PLN	79 975 312 PLN
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia	██████████ PLN	110 521 623 PLN

W wyniku wprowadzenia rozwiązań wskazanych w niniejszej analizie, z uwzględnieniem RSS, płatnik publiczny zaoszczędzi ok. ██████████ mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym. W wersji bez uwzględnienia RSS płatnik publiczny zaoszczędzi ok. **110,5 mln PLN** w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- **Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz – KK w dziedzinie neurologii**

Czas leczenia w programie lekowym:

„W odniesieniu do Gilenya nie zgłaszam uwag.

Zgłaszam uwagę odnośnie 2-giego leku z tego programu. Dlaczego w odniesieniu do natalizumabu zostawiono ograniczenie czasowe (60 miesięcy). W odniesieniu do obu leków czas leczenia pacjenta powinien zależeć od decyzji lekarza.”

- **Dr n. med. Sławomir Wawrzyniak – KW w dziedzinie neurologii**

Czas leczenia w programie lekowym:

„Ograniczenie czasu leczenia do 60 miesięcy nie ma uzasadnienia w kwestii wiedzy medycznej, a wręcz może narazić pacjenta na pogorszenie zdrowia.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Gilenya (fingolimod) we wskazaniu *stwardnienie rozsiane* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.10.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego fingolimod. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. Pozytywna rekomendacja PHARMAC 2014 rekomenduje finansowanie FIN w I linii leczenia pacjentów z RRMS z EDSS w przedziale 0-4, autorzy rekomendacji zwracają uwagę na wykazaną wyższość FIN nad placebo oraz ustną formę leku. AWMSG w rekomendacji z 2017 roku rekomenduje stosowanie FIN jako opcji w leczeniu pacjentów z szybko rozwijającym się RRMS pod warunkiem, że cena produktu nie wyższa niż przy uwzględnieniu PAS lub zastosowania PAS. Rekomendacja HAS z 2016 zwraca uwagę, że dodatkowe dane kliniczne uwzględnione w ramach ponownej oceny FIN w 2016 roku, nie wpłynęły na zmianę rekomendacji wydanej w 2011 roku. HAS zwraca uwagę, że stosunek korzyści do ryzyka dla fingolimodu stosowanego przez 2 lata u chorych jest umiarkowany, a ocena długoterminowa wymaga dodatkowych badań. Z powodu szerokiej dostępności leku oraz braku konieczności comiesięcznych wizyt w szpitalu należy się spodziewać korzystnego wpływu FIN na organizację opieki medycznej nad chorymi z MS. Wymagany jest jednak regularny monitoring chorych. SMC rekomenduje stosowanie fingolimodu u chorych na RRMS po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 DMT oraz w populacji RES RRMS, sugerowane jest zastosowanie PAS lub niższej ceny leku. Rekomendacja IMDH z 2014 rekomenduje stosowanie fingolimodu u chorych na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia IFN beta, argumentując, że fingolimod jest lekiem dobrze tolerowanym, o udowodnionej skuteczności w badaniach w porównaniu z placebo oraz interferonem beta, a dodatkowo wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony służby zdrowia niż natalizumab, ze względu na doustną drogę podania, rekomendacja sugeruje zastosowanie PAS. NHS w ramach rekomendacji wydanej w 2013 roku rekomenduje stosowanie i finansowanie FIN u chorych na RRMS o wysokiej aktywności w ramach opieki specjalistycznej, uzasadniając, że konieczny jest monitoring chorych w zakresie ryzyka wystąpienia przejściowej bradykardii i bloku serca po podaniu pierwszej dawki oraz monitoring układu krążenia chorych. Rekomendacja NICE 2012 odnosi się do pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia interferonem beta. NICE rekomenduje stosowanie FIN we wskazanej populacji chorych, jeśli zostanie zastosowany instrument dzielenia ryzyka PAS. NICE zwraca uwagę, że FIN został uznany za wartościową nową terapię a doustna droga podania jest innowacyjna w leczeniu chorych z MS. Według wielu klinicystów fingolimod może być rozważony jako druga lub kolejna linia leczenia chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których leczenie z zastosowaniem interferonu beta lub octanu glatirameru jest nieskuteczne. Zgodnie z opinią klinicystów największą korzyść fingolimod mógłby wykazać w przypadku chorych na RES RRMS, u których to nie ma obecnie wielu opcji terapeutycznych. Wydanie dla FIN pozytywnej rekomendacji u chorych na RES RRMS nie jest jednak możliwe z uwagi na niedostarczenie przez producenta dowodów wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu w porównaniu do natalizumabu w tej populacji. Pozytywna rekomendacja CADTH z 2011 roku odnosi się do pacjentów z RRMS w przypadku, braku odpowiedzi na pełen, właściwy cykl interferonu beta lub octanu glatirameru lub przeciwwskazania do tych terapii oraz w przypadku znaczącego zwiększenia liczby zmian w obrazach T2, w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub co najmniej 1 zmianie ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu i 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku. CADTH rekomenduje zaprzestanie leczenia FIN w poniższych sytuacjach: (1) brak co najmniej 50% redukcji średniej rocznej częstości rzutów po dwóch latach leczenia w porównaniu do początkowej liczby rzutów choroby; (2) wynik powyżej 5 punktów w skali EDSS. CADTH zwraca uwagę, że fingolimod w zalecanej dawce jest leczeniem droższym niż octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b, jednakże CADTH uznaje konieczność dostępu do dodatkowych opcji leczenia w grupie chorych na MS. CADTH uznaje ciągłe stosowanie kosztownego leczenia za nieuzasadnione w przypadku braku istotnej

utrzymującej się korzyści klinicznej. Na podstawie przeglądu badań klinicznych, CADTH uznaje, że obniżona cena FIN, zbliżona do ceny interferonu zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji FIN przy mniej restrykcyjnych kryteriach. PBAC w 2011 rekomendował FIN u chorych na RRMS, u których wystąpiło 2 lub więcej rzutów choroby powodujących niesprawność w ciągu 2 poprzednich lat. Fingolimod uznano za skuteczniejszą opcję terapeutyczną oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem IFN beta-1a i.m. W analizie uzupełniającej przewagę stwierdzono również w porównaniu z IFN beta-1b oraz octanem glatirameru. W porównaniu FIN z NAT nie stwierdzono jednoznacznie czy natalizumab jest terapią nie gorszą od fingolimodu, założono jednak, że skuteczność jest porównywalna. Rekomendacja negatywna NCPE z 2011 roku wynikała ze zbyt wysokiej ceny leku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 85. Rekomendacje refundacyjne dla FIN we wskazaniu: stwardnienie rozsiane

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2014 (Nowa Zelandia)	Wskazanie rejestracyjne	<p>Rekomendacja pozytywna: Komisja rekomenduje finansowanie FIN w I linii leczenia pacjentów z RRMS z EDSS w przedziale 0-4.</p> <p><u>Uzasadnienie</u>: Zdaniem Komisji zgodnie z badaniem klinicznym FIN wykazuje wyższość nad placebo w znaczącej redukcji częstości rzutów. Ustne przyjmowanie leku wiąże się z wygodą i mniejszym dyskomfortem w porównaniu do przyjmowanych poza jelitowo interferonów beta. Komisja uważa, że w wielu przypadkach stosowanie FIN byłoby odpowiednim leczeniem przed lub zamiast interferonu beta lub octanu glatirameru (Neurological Subcommittee of PTAC, 20 września 2013). Zdaniem komisji użycie leku u pacjentów w stanie EDSS > 3 przynosi mniejszą korzyść w stosunku do pacjentów w lepszym stanie zdrowia, zatem zasadne jest ograniczenie do pacjentów z EDSS w przedziale 0-4.</p>
AWMSG 2017, 2014 (Walia)	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności pomimo leczenia co najmniej jedną terapią modyfikującą przebieg choroby	<p>2017 Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. AWMSG rekomenduje stosowanie FIN jako opcji w leczeniu pacjentów z szybko rozwijającym się RRMS, zdefiniowanym jako 2 lub więcej przypadków nawrotu choroby w ciągu jednego roku oraz z 1 lub większą liczbą zmian patologicznych w obrazie MRI mózgu wzmocnionym gadolinem lub znacznym wzrostem zmian T2 w porównaniu z poprzednim, niedawno wykonanym MRI. Warunkiem jest zastosowanie PAS lub cena produktu nie wyższa niż przy uwzględnieniu PAS.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Uzasadnienie dla opublikowanej rekomendacji znajduje się w dokumencie AWMSG 2016.</p> <p>2014 Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG na podstawie rekomendacji NICE</p>
HAS 2016, 2011 (Francja)	Wskazanie rejestracyjne	<p>2016: Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Dodatkowe dane kliniczne uwzględnione w ramach ponownej oceny FIN w 2016 roku, nie wpłynęły na zmianę rekomendacji wydanej w 2011 roku. Poddano ocenie dane z trwającego obserwacyjnego badania VIRGILE (FIN vs NAT).</p> <p>2011 Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie FIN na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz szpitalną listę leków a także do stosowania w innych obiektach użyteczności publicznej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Stosunek korzyści do ryzyka fingolimodu stosowanego przez 2 lata u chorych jest umiarkowany, a ocena długoterminowa wymaga dodatkowych badań. Z powodu szerokiej dostępności leku oraz braku konieczności comiesięcznych wizyt w szpitalu należy się spodziewać korzystnego wpływu FIN na organizację opieki medycznej nad chorymi z MS. Wymagany jest jednak regularny monitoring chorych.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2015, 2014, 2012 (Szkocja)	Wskazanie rejestracyjne	<p>2015: Pozytywna rekomendacja została rozszerzona o chorych na RRMS po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 DMT. Propozycja zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka nie ulega zmianie.</p> <p>2014: Pozytywna rekomendacja została rozszerzona o populację RES RRMS. SMC tak jak poprzednio sugeruje zastosowanie PAS lub ustalenie równoważnej lub niższej ceny leku.</p> <p>2012: SMC rekomenduje stosowanie FIN u chorych z RRMS po niepowodzeniu leczenia IFN beta. SMC sugeruje uwzględnienie korzyści związanych z zastosowaniem instrumentu podziału ryzyka polegającym na dostępności FIN w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme), który podnosi opłacalność FIN.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> FIN jest terapią skuteczniejszą niż PLC i IFN, ma jednak złożony profil bezpieczeństwa a długoterminowe dane o bezpieczeństwie nie są dostępne. FIN jest jednak jedynym DMT podawanym doustnie co jest bardzo istotne.</p>
IMDH 2014 (Wyspa Man)	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia IFN beta.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Fingolimod jest lekiem dobrze tolerowanym (dostępne są dane z 7-letnich badań i trwa dalsze monitorowanie) o udowodnionej skuteczności w badaniach w porównaniu z placebo oraz interferonem beta, a dodatkowo wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony służby zdrowia niż natalizumab, ze względu na doustną drogę podania (mniej wizyt w szpitalu, badań radiologicznych i leczenia ratującego). Proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka jest PAS.</p>
NHS 2013 (Wielka Brytania)	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności.	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. NHS rekomenduje stosowanie i finansowanie FIN w ramach opieki specjalistycznej.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Konieczny jest monitoring chorych w zakresie ryzyka wystąpienia przejściowej bradykardii i bloku serca po podaniu pierwszej dawki oraz monitoring układu krążenia chorych.</p>
NICE 2012 (Wielka Brytania)	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia interferonem beta.	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. NICE rekomenduje stosowanie FIN w wskazanej populacji chorych, jeśli zostanie zastosowany instrument dzielenia ryzyka PAS.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> FIN został uznany za wartościową nową terapię a doustna droga podania jest innowacyjna w leczeniu chorych z MS. Według wielu klinicystów fingolimod może być rozważony jako druga lub kolejna linia leczenia chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których leczenie z zastosowaniem interferonu beta lub octanu glatirameru jest nieskuteczne. Zgodnie z opinią klinicystów największą korzyść fingolimod mógłby wykazać w przypadku chorych na RES RRMS, u których to nie ma obecnie wielu opcji terapeutycznych. Wydanie dla FIN pozytywnej rekomendacji u chorych na RES RRMS nie jest jednak możliwe z uwagi na niedostarczenie przez producenta dowodów wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu w porównaniu do natalizumabu w tej populacji.</p>
NCPE 2011 (Irlandia)	Aktywna postać RRMS	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u> NCPE nie rekomenduje finansowania FIN ze względu na wnioskowaną cenę</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2011 (Kanada)</p>	<p>RRMS w przypadku, gdy: (1) brak odpowiedzi na pełen, właściwy cykl interferonu beta lub octanu glatirameru lub przeciwwskazania do tych terapii; (2) znaczące zwiększenie liczby zmian w obrazach T2, w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu; (3) 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. CADTH rekomenduje FIN w leczeniu chorych z RRMS w specyficznie określonej populacji. Rekomendowane jest zaprzestanie leczenia FIN w poniższych sytuacjach: (1) brak co najmniej 50% redukcji średniej rocznej częstości rzutów po dwóch latach leczenia w porównaniu do początkowej liczby rzutów choroby; (2) wynik powyżej 5 punktów w skali EDSS.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Fingolimod w zalecanej dawce jest leczeniem droższym niż octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b, jednakże CADTH uznaje konieczność dostępu do dodatkowych opcji leczenia w grupie chorych na MS.</p> <p>CADTH uznaje ciągłe stosowanie kosztownego leczenia za nieuzasadnione w przypadku braku istotnej utrzymującej się korzyści klinicznej.</p> <p>Na podstawie przeglądu badań klinicznych, CADTH uznaje, że obniżona cena FIN, zbliżona do ceny interferonu zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji FIN przy mniej restrykcyjnych kryteriach.</p>
<p>PBAC 2011 (Australia)</p>	<p>Chorzy na RRMS, u których wystąpiło 2 lub więcej rzutów choroby powodujących niesprawność w ciągu 2 poprzednich lat.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. PBAC rekomenduje FIN u chorych na RRMS, u których wystąpiło 2 lub więcej rzutów choroby powodujących niesprawność w ciągu 2 poprzednich lat.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Fingolimod uznano za skuteczniejszą opcję terapeutyczną oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem IFN beta-1a i.m. W analizie uzupełniającej przewagę stwierdzono również w porównaniu z IFN beta-1b oraz octanem glatirameru. W porównaniu FIN z NAT nie stwierdzono jednoznacznie czy natalizumab jest terapią nie gorszą od fingolimodu, założono jednak, że skuteczność jest porównywalna.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 86. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	100%	Refundacja po wcześniejszym wyrażeniu zgody	nie
Belgia	75%	ty ko w leczeniu szpitalnym	nie
Bulgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	79%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	65%	brak ograniczeń	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	ty ko w leczeniu szpitalnym	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	100%	brak ograniczeń	nie
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	ty ko w leczeniu szpitalnym	nie
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	100%	tylko w leczeniu szpitalnym	nie
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	100%	brak ograniczeń	nie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Gilenya jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych, brak danych dla Chorwacji). Informacje nie zawierają szczegółów odnośnie tego czy refundacja dotyczy populacji SOT czy RES, oraz czy w przypadku populacji SOT istnieją ograniczenia czasowe dotyczące długości stosowania fingolimodu. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Austrii refundacja odbywa się po wcześniejszym wyrażeniu zgody, natomiast w Belgii, Hiszpanii, Luksemburgu, i Portugalii refundacja ograniczona jest tylko do leczenia szpitalnego. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Fingolimod refundowany jest w 3 krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita (Węgry, Słowacja i Portugalia). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.09.2017, znak PLA.4604.709.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 05.09.2017) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.10.2017 r., znak OT.4351.37.2017.PW_PK.8. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.11.2017 r. pismem z dnia 02.11.2017 r.

Problem zdrowotny

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postaci: rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remitting MS, RRMS), pierwotnie postępującą (ang. primary progressive MS, PPMS), wtórną postępującą (ang. secondary progressive MS, SPMS), pierwotnie postępującą z rzutami (ang. progressive relapsing MS; PRMS).

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. MS jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce MS występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego, zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 40 tys. chorych na MS (dane z 2011 r.).

Alternatywne technologie medyczne

W populacji SOT jako komparatory uwzględniono: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, BSC oraz fingolimod stosowany krótkoterminowo.

W populacji RES jako komparatory uwzględniono: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, BSC oraz natalizumab (wyłącznie u chorych z JCV-).

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

- dla populacji SOT włączono jedenaście badań. W ocenie działania fingolimodu wykorzystano sześć badań: dwa z nich to badania randomizowane podwójnie zaślepienie (FREEDOMS i FREEDOMS II), trzy to przedłużenia badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych (przedłużenie badania FREEDOMS, LONGTERMS oraz TRANSFORMS). Włączono również jedno badanie dotyczące bezpieczeństwa będące zintegrowaną analizą badań prospektywnych (Kappos 2014), które wykorzystano do uzupełnienia danych z badania FREEDOMS jak i do oceny długoterminowego bezpieczeństwa fingolimodu. W analizie

terapii alternatywnych dla fingolimodu wykorzystano pięć badań: przedłużenie badania randomizowanego podwójnie zaślepionego (Johnson 2003 / Ford 2006), jedno badanie obserwacyjne, retrospektywne bez grupy kontrolnej (XPERIENCIA-5), jedno obserwacyjne, retrospektywne z grupą kontrolną (Izquierdo 2015), jedno badanie obserwacyjne, prospektywne z grupą kontrolną (Rio 2005) oraz jedno badanie obserwacyjne, prospektywne bez grupy kontrolnej (Sindic 2005). Grupy kontrolne w tych badaniach nie były uwzględniane w analizie, gdyż nie spełniają kryteriów włączenia. W badaniach: FREEDOMS oraz FREEDOMS II porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem BSC. W badaniu LONGTERMS analizowano długoterminową skuteczność fingolimodu. Z kolei w przedłużeniach do badań FREEDOMS i TRANSFORMS oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo opiniowanej technologii. W badaniu Kappos 2014 oceniano profil bezpieczeństwa fingolimodu. W pozostałych badaniach włączonych do analizy oceniono skuteczność terapii stanowiących alternatywę dla FIN. W badaniach XPERIENCIA-5, Johnson 2003 / Ford 2006 oraz Sindic 2005 oceniano długoterminową skuteczność octanu glatirameru, w badaniu Izquierdo 2015 porównano skuteczność GA względem innych terapii stosowanych w RRMS, natomiast w badaniu Rio 2005 oceniano skuteczność interferonów beta (różne interferony były analizowane łącznie).

- dla populacji RES włączono cztery badania. Trzy z nich są badaniami randomizowanymi podwójnie zaślepienymi (FREEDOMS, TRANSFORMS oraz AFFIRM), natomiast badanie Prosperini 2016 to badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloramienne. W badaniach FREEDOMS i TRANSFORMS porównywano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem odpowiednio: placebo i interferonu beta-1a. W badaniu Prosperini 2016 w przypadku grupy chorych z populacji RES RRMS porównywano skuteczność fingolimodu względem natalizumabu lub interferonu beta (IFN beta-1a lub IFN beta-1b). Z tego badania, z uwagi na przyjęte kryteria włączenia do analizy, nie włączono grupy, w której uczestniczyli chorzy z RRMS. W badaniu AFFIRM oceniano skuteczność natalizumabu względem placebo/BSC (posłużyło ono do wykonania porównania pośredniego skuteczności FIN vs NAT, wspólną referencję stanowiło BSC).

W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dla porównania fingolimodu z BSC, szczegółowe wyniki tych badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na uwadze liczne ograniczenia niniejszej analizy, które szczegółowo opisane zostały w rozdziale 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy”.

Populacja SOT RRMS

W przypadku populacji SOT RRMS wniosek refundacyjny dotyczy możliwości stosowania fingolimodu powyżej 60 miesięcy (fingolimod jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.46, lecz okres jego stosowania jest ograniczony do maksymalnie 60 miesięcy). W niniejszej AWA przedstawiono wyniki AKL wnioskodawcy odnoszące się do zestawienia stosowania fingolimodu w okresie 24 miesięcy vs fingolimod > 24 miesiące oraz fingolimod stosowany co najmniej 60 miesięcy vs octan glatirameru i interferon beta 1-b stosowane również ponad 60 miesięcy. Poniższe wyniki stanowią jedynie zestawienie wyników badań, nie stanowią zatem podstawy do wnioskowania o różnicach pomiędzy porównywanymi technologiami.

FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.

Ocenę skuteczności FIN 24 mies. w porównaniu z FIN >24 mies. przedstawiono na podstawie zestawienia danych z badań FREEDOMS oraz FREEDOMS II z danymi z przedłużeń badań FREEDOMS (48 m-cy) i TRANSFORMS (54 mies.) oraz z danymi z badania LONGTERMS (>84 mies.).

Roczna częstość rzutów choroby pozostaje na względnie stałym poziomie pomiędzy 24 (ARR = 0,18 (0,15; 0,22) a 84 (ARR = 0,18 (b/d) miesiącem obserwacji, co wskazuje na utrzymującą się przy długim stosowaniu skuteczność fingolimodu w tym zakresie.

Szansa na niewystąpienie rzutu choroby zmniejsza się stopniowo w czasie, w 24 miesiącu prawdopodobieństwo braku rzutu choroby wyniosło 70,4% (66,0; 74,8), natomiast w 84 miesiącu prawdopodobieństwo to wyniosło 55-56% (b/d).

W pierwszych 2 latach leczenia u większości chorych nie stwierdza się postępu niesprawności - 87,5% (84,3 – 90,7), odsetek ten stopniowo obniża się w czasie i w 84 miesiącu wyniósł 53-70% (b/d).

Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd stwierdza się u wysokiego odsetka chorych po 24 miesiącach (89,7%), podobny odsetek utrzymuje się także w kolejnych latach – 82,9% w 84 miesiącu obserwacji. Z upływem czasu u coraz większego odsetka chorych obserwowano brak nowych

lub nowopowiększonych ognisk – dla 24 mies. obserwacji 50,5%, w 84 mies. obserwacji 77,9%. Odsetek chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmożeniu Gd jak i nowych lub nowopowiększonych ognisk w obrazach T2-zależnych łącznie rośnie wraz z upływem czasu – dla 24 mies. obserwacji 50,7%, w 84 mies. obserwacji 76,2%.

Zmniejszanie objętości mózgu najskuteczniej jest hamowane w początkowych latach terapii. Z upływem czasu zmniejszenie pogłębia się. W 24 mies. obserwacji zaobserwowano średni spadek objętości o 0,84 mm³ (SD – 1,31), natomiast w 84 miesiącu spadek ten wyniósł 2,8 mm³ (b/d).

Analiza bezpieczeństwa:

Najdłuższe odnalezione badania przeprowadzone z udziałem chorych leczonych FIN trwały >84 miesiące (badania: LONGTERMS i Kappos 2014). Odnaleziono także 2 badania z krótszym okresem obserwacji (przedłużenia badań FREEDOMS i TRANSFORMS). Przedstawiono jedynie te punkty końcowe, które analizowano jednocześnie w badaniu FREEDOMS lub FREEDOMS II oraz w badaniach LONGTERMS i Kappos 2014. Ocenę bezpieczeństwa FIN 24 mies. w porównaniu z FIN >24 mies. przedstawiono na podstawie zestawienia danych z badań FREEDOMS oraz FREEDOMS II z danymi z badań długoterminowych, czyli z przedłużeniami badań FREEDOMS i TRANSFORMS oraz z danymi z badań LONGTERMS i Kappos 2014.

Przez większość czasu, w którym stosowano fingolimod, nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu (do 48 mies. obserwacji), jednak w okresie obserwacji wynoszącym ponad 84 miesiące stwierdzono łącznie 13 zgonów, co stanowi ok. 0,4% pacjentów.

Z upływem czasu widoczny jest wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ok. 10-15% w 24 mies. okresie obserwacji do ok. 17-27% w okresie obserwacji powyżej 84 miesięcy).

Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u większości chorych poddawanych terapii fingolimodem (>94%), częstość ta pozostaje na stałym poziomie w długim okresie obserwacji.

FIN ≥60 mies. vs GA i IFN beta-1b ≥60 mies.

W celu porównania skuteczności FIN stosowanego przez co najmniej 60 miesięcy z wybranymi komparatorami stosowanymi również przez co najmniej 60 miesięcy, wykonano zestawienie długoterminowych danych z badań. Dla fingolimodu odnaleziono tylko jedno badanie, w którym przedstawiono skuteczność co najmniej 60 miesięcy – jest to badanie LONGTERMS. Z kolei dla wskazanych potencjalnych komparatorów odnaleziono badania dla octanu glatirameru (publikacje: Izquierdo 2015, Arnal-Garcia 2014 (badanie XPERIENCIA-5), Ford 2006/Johnson 2003 oraz Sindic 2005) i interferonu beta-1b (publikacja Rio 2005). Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Poniższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

Na podstawie zestawienia wyników uwzględnionych badań można zauważyć, że roczna częstość rzutów raportowana w badaniach dla FIN jest niższa niż w przypadku badań dla GA oraz INFB.

Wyniki badań dla octanu glatirameru w ocenie szans na niewystąpienie rzutu choroby są niespójne (badanie Arnal-Garcia 2014 – 80,2%; badanie Johnson 2003 – 25,7%). Rozbieżności mogą wynikać z różnej metodyki badań (m. in.: XPERIENCIA-5 – badanie retrospektywne obserwacyjne; Johnson 2003 - przedłużenie badania eksperymentalnego).

Brak postępu niesprawności stwierdza się u większego odsetka chorych leczonych GA (89,3%) niż u chorych stosujących FIN (53-70%). Należy jednak zauważyć, że dane pochodzą z różnych okresów obserwacji. Powyższe wyniki mają formę jedynie zestawienia wyników, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi lekami.

W odniesieniu do poprawy stopnia niesprawności odnalezione dane sugerują, że większy odsetek chorych doświadczy tej poprawy stosując GA (25,4%) niż FIN (4,7%). Należy jednak zauważyć, że badania, które uwzględniono w analizie różnią się okresem obserwacji. Brak zmian w stopniu niesprawności stwierdzono u większego odsetka chorych stosujących FIN (74,2%) niż u chorych, którym podawano GA (37,3%). Należy wspomnieć o różnicy w okresach obserwacji. Łączna analiza poprawy lub braku zmian stopnia niesprawności sugeruje wyższy odsetek takich pacjentów wśród stosujących FIN (78,9%) niż GA (53,3% - 69,3%). Należy zwrócić uwagę na znaczny rozrzut wyników dla GA oraz o różnicy w okresach obserwacji. Najmniejszy odsetek chorych, u których nastąpiło pogorszenie stopnia niesprawności obserwowano u pacjentów stosujących FIN (21,1%), wśród stosujących GA odsetek ten jest zróżnicowany i wyższy (25,0% - 37,3%).

Analiza bezpieczeństwa:

Ze względu na brak danych nie było możliwe przedstawienie wyników dla porównania FIN ≥ 60 mies. vs GA i IFN beta-1b ≥ 60 mies.

Populacja RES RRMS

W przypadku populacji RES RRMS w niniejszej AWA przedstawiono wyniki porównań z aktywnymi komparatorami (interferon beta oraz natalizumab), wyniki porównujące fingolimod z BSC w populacji RES RRMS przedstawiono szczegółowo w AKL wnioskodawcy.

FIN vs IFN beta

Skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. przedstawiono na podstawie wyników z badania eksperymentalnego TRANSFORMS (publikacja Cohen 2013). Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy, przedstawiono wyniki dla podgrupy RES RRMS, która stanowiła jedynie około 6,5% pacjentów, dodatkowo analiza populacji RES wykonano została post-hoc, powyższe wpływa na zaburzenie (utrata) randomizacji, co ogranicza wiarygodność wyników dla tego porównania. Ponadto, na podstawie badania obserwacyjnego Prosperini 2016, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego skuteczności praktycznej FIN względem IFN beta. W ramieniu dla komparatora chorzy stosowali IFN beta-1a s.c. (N=51) oraz IFN beta-1b (N=42). Łącznie w grupie badanej analizowano 63 chorych, a w grupie kontrolnej 93 chorych. Po dopasowaniu chorych pod względem danych demograficznych zebranych na początku badania (ang. propensity score matching), w obu grupach oceniano po 40 chorych.

NEDA-3 (ang. no evidence of disease activity – brak aktywności choroby) - punkt końcowy złożony definiowany jako brak rzutów choroby, postępu niesprawności oraz radiologicznej aktywności choroby. Im wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono brak aktywności choroby, tym skuteczność leczenia jest wyższa. W obserwacyjnym badaniu Prosperini 2016 w populacji ogólnej, brak objawów aktywności choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące, stwierdzono u około 65% w grupie otrzymującej fingolimod oraz u blisko 40% w grupie stosującej IFN beta (OR = 2,75 (1,42; 5,33); RD = 0,25 (0,09; 0,40)). Różnice między grupami były istotne statystycznie, a wartość NNT oszacowano na 4. Wyniki dla populacji dopasowanej wskazują na nieco wyższą przewagę FIN, jednakże należy zauważyć, iż w publikacji autorzy wskazali na brak istotności statystycznej (wartość $p = 0,16$).

Różnica między grupami w ocenie rocznej częstości rzutów choroby w badaniu TRANSFORMS w grupie FIN względem IFN beta-1a i.m. nie była istotna statystycznie. W obserwacyjnym badaniu Prosperini 2016 w czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji istotnie statystycznie rzadziej raportowano rzuty choroby w grupie FIN niż w grupie otrzymującej IFN beta. W populacji dopasowanej rzut choroby raportowano u 20% pacjentów stosujących FIN i 42,5% pacjentów stosujących IFN beta (OR = 0,34 (0,12; 0,92); RD = -0,22 (-0,42; -0,03)), różnica istotna statystycznie. Ocena czasu do wystąpienia rzutu choroby nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między FIN a IFN beta (HR = 0,48 (0,20; 1,12), $p = 0,19$).

W grupie chorych otrzymujących IFN beta, ocena postępu niesprawności na podstawie EDSS raportowano w badaniu Prosperini 2016 częściej niż w grupie stosującej FIN (populacja dopasowana odpowiednio 27,5% vs 10%; populacja ogólna 17,2% vs 15,9%), różnice te nie wykazały istotności statystycznej. W przypadku redukcji niesprawności poprawę stwierdzano wyłącznie w grupie FIN (populacja ogólna 7,9%; populacja dopasowana 5,0%), przy czym różnice IS stwierdzono jedynie w populacji ogólnej (OR = 12,70 (2,08; 77,61); RD = 0,08 (0,01; 0,15)). Nie stwierdzono różnic w ocenie czasu do postępu niesprawności potwierdzonej po 6 miesiącach u chorych w grupie FIN względem grupy IFN beta (HR = 0,39 (0,12; 1,25)).

W badaniu obserwacyjnym Prosperini 2016, zmiany w obrazie MRI (definiowane jako ≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) u chorych w grupie FIN stwierdzano blisko dwukrotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej (27% vs 55%). Uzyskane wyniki wskazują na istotne statystycznie różnice między grupami, świadczące na korzyść fingolimodu. Wartość OR w populacji dopasowanej oszacowano na 0,31 (0,12; 0,79), natomiast RD = -0,28 (-0,48; -0,07). Ocena czasu do wystąpienia zmian w obrazie MRI nie wykazała znamienych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (HR = 0,50 (0,24; 1,05), $p = 0,13$).

Analiza liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd w badaniu TRANSFORMS nie wykazała istotnych różnic między grupami (FIN vs IFN beta). W publikacji podano, iż różnica między grupami wynosiła 40%, brak jest jednak IS. Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w grupie FIN z badania TRANSFORMS była istotnie niższa niż w grupie IFN beta, w publikacji podano, iż różnica między grupami wynosiła 64%.

Ocena zmian objętości mózgu po 12 miesiącach okresu obserwacji w badaniu TRANSFORMS nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy między FIN a INF beta (wartość $p = 0,15$).

Analiza bezpieczeństwa:

Poniżej przedstawiono wyniki oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie badania TRANSFORMS (publikacja Khatri 2014) w odniesieniu do oceny występowania zdarzeń niepożądanych w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych, tj. 83,6% w grupie FIN oraz u 94,0% w grupie INF beta-1a i.m. Różnica między grupami była istotna statystycznie (OR = 0,33 (0,16; 0,67); RD = -0,10 (-0,17; -0,04)).

Znamiona melanocytowe występowały częściej w grupie FIN w porównaniu do INF beta, różnica nie była jednak istotna statystycznie.

Ból oraz zawroty głowy występowały ze zbliżoną częstością w obu porównywanych grupach, nie odnotowano różnic IS w tych punktach końcowych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zapalenia nosogardzieli, grypy, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz kaszlu u chorych otrzymujących FIN względem chorych otrzymujących INF beta-1a i.m. przez okres 12 miesięcy.

Biegunka oraz nudności występowały z podobną częstością w obu grupach, nie odnotowano różnic IS pomiędzy FIN a INF beta w tych punktach końcowych.

Ból mięśni występował IS rzadziej w grupie FIN w porównaniu do grupy INF beta (OR = 0,34 (0,14; 0,84); RD = -0,07 (-0,12; -0,01)), również ból pleców i ból kończyn występowały częściej w grupie INF beta, jednak różnice nie wykazały IS.

Objawy grypopodobne oraz gorączka występowały IS częściej w grupie INF beta w porównaniu do grupy FIN (odpowiednio: OR = 0,06 (0,03; 0,13); RD = -0,40 (-0,48; -0,33) / OR = 0,12 (0,05; 0,29); RD = -0,19 (-0,25; -0,12)), natomiast pod względem zmęczenia nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Wzrost aktywności ALAT obserwowano IS częściej w grupie FIN w porównaniu z grupą INF beta (OR = 4,58 (1,51; 13,90); RD = 0,07 (0,02; 0,12)).

FIN vs NAT – porównanie bezpośrednie (badanie obserwacyjne Prosperini 2016)

Brak objawów aktywności choroby uwzględniający wystąpienie rzutu choroby, postęp niesprawności oraz zmiany w obrazie MRI (NEDA-3) raportowano u wyższego odsetka chorych leczonych NAT w porównaniu do chorych leczonych FIN (odpowiednio 63,5-67,5% vs 71,7-75,0%), różnice nie wykazały jednak istotności statystycznej. Częstość występowania rzutów choroby była wyższa w grupie leczonej FIN w porównaniu do grupy leczonej NAT (odpowiednio 19,0-20,0% vs 12,5-15,0%), różnice nie wykazały jednak istotności statystycznej. Różnica w czasie do wystąpienia rzutu choroby nie była istotna statystycznie (HR = 1,01 (0,25; 4,0)).

Postęp niepełnosprawności raportowano częściej w przypadku pacjentów przyjmujących FIN niż u pacjentów stosujących NAT (odpowiednio 10,0-15,9% vs 5,0-8,3%), różnice te nie osiągnęły jednak istotności statystycznej. W przypadku redukcji niepełnosprawności wykazano różnicę IS na korzyść NAT względem FIN w populacji ogólnej (odpowiednio 21,7% i 7,9% pacjentów wykazało redukcję niesprawności; FIN vs NAT OR = 0,31 (0,10; 0,94); RD = -0,14 (-0,26; -0,01). W przypadku populacji dopasowanej również wyższy odsetek pacjentów stosujących NAT wykazał redukcję niepełnosprawności w porównaniu do pacjentów stosujących FIN (odpowiednio 20,0% vs 5,0%), jednak różnica ta nie wykazała IS. Ocena czasu do stwierdzenia postępu niesprawności na podstawie EDSS potwierdzonej po 6 miesiącach nie wykazała różnic istotnych statystycznie między grupą FIN a grupą NAT (HR = 2,5 (0,19; 12,5)).

Zmiany w obrazie MRI (definiowane jako co najmniej 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub co najmniej 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych) podczas 24-miesięcznego leczenia stwierdzono u wyższego odsetka pacjentów stosujących FIN w porównaniu do NAT (około 27% w grupie FIN oraz około 22% w grupie NAT), jednak różnice te nie wykazały IS.

FIN vs NAT w populacji RES RRMS – porównanie pośrednie

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT (przez wspólną referencję – PLC/BSC) została oceniona na podstawie porównania pośredniego punktów końcowych z badań FREEDOMS (publikacja Devonshire 2012, abstrakt + poster konferencyjny Havrdova 2011 i abstrakt konferencyjny Radue 2012a), oraz AFFIRM (publikacje Hutchinson 2009, AWA 2016). W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W ramach porównania

pośredniego możliwe było przedstawienie wyników dla następujących punktów końcowych: roczna częstość rzutów; progresja choroby oraz zmiany w obrazie MRI. Uwzględnienie pozostałych punktów końcowych z analizowanych badań, nie było możliwe, ponieważ były to jedyne zbieżne punkty końcowe rozpatrywane w populacji RES RRMS w badaniach FREEDOMS i AFFIRM. Powodem rozbieżności był m.in. odmienny sposób prezentacji danych w badaniach. Pomimo tego, iż metodyka badań sugeruje, iż są to dowody naukowe najwyższej jakości, porównanie to obarczone jest dużym ryzykiem błędu i wnioskowanie na podstawie tych wyników nie cechuje się wysoką wiarygodnością.

Oba porównywane leki skutecznie redukowały roczną częstość rzutów. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między FIN a NAT w odniesieniu do tego punktu końcowego (MD = 0,68 (-0,09; 1,45), brak IS).

Należy zwrócić uwagę na odmienne definicje potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności na podstawie badań FREEDOMS oraz AFFIRM:

- FREEDOMS - wzrost o 1 pkt w skali EDSS (lub o 0,5 pkt u chorych z początkowym wynikiem w skali EDSS 5,5 pkt), potwierdzony po 3 miesiącach, przy jednoczesnym braku rzutu w czasie oceny oraz wszystkich wynikach w podskalach EDSS spełniających kryteria progresji niesprawności;
- AFFIRM - wzrost o co najmniej 1 pkt w skali EDSS u chorych z początkowym wynikiem co najmniej 1 punkt w skali EDSS lub o co najmniej 1,5 punktu u chorych z początkowym wynikiem 0 w skali EDSS, utrzymujący się przez 3 miesiące.

W czasie 24 miesięcy nie wykazano znamienych statystycznie różnic między FIN a NAT w przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności (HR = 1,55 (0,44; 5,45), brak IS). W przypadku częstości występowania potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności w czasie 24 miesięcy nie wykazano różnic IS między grupami otrzymującymi FIN i NAT (OR = 1,55 (0,41; 5,91); RD = 0,08 (-0,13; 0,29)).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami FIN i NAT w przypadku liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd (MD = 1,85 (-0,62; 4,32), brak IS). W czasie 24 miesięcy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych pomiędzy FIN a NAT (MD = 4,00 (-8,83; 16,83)).

Analiza bezpieczeństwa:

Ze względu na brak możliwości porównania bezpieczeństwa FIN względem NAT, które cechowałoby się wysoką wiarygodnością, autorzy AKL wnioskodawcy zdecydowali o przeprowadzeniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa tych leków. Analizę bezpieczeństwa FIN względem NAT przedstawiono na podstawie porównania pośredniego randomizowanych badań klinicznych FREEDOMS i AFFIRM

Na podstawie porównania pośredniego FIN vs NAT nie wykazano różnic IS w żadnym z analizowanych punktów końcowych, należy jednak mieć na uwadze niską wiarygodność przedstawionego porównania pośredniego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Interpretując wyniki analizy dla porównania FIN vs NAT w populacji RES RRMS należy mieć na uwadze, że zastosowanie CUA wynika praktycznie jedynie z faktu istniejącego obecnie ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu stosowania NAT (60 miesięcy). Zatem przedstawiono wyniki dla porównania FIN stosowanego dożywno z NAT stosowanym maksymalnie przez 5 lat. W przypadku zniesienia ograniczenia czasu stosowania NAT niniejsza analiza nie będzie miarodajna.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ, uwzględniające proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów (na podstawie danych refundacyjnych).

Populacja SOT – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [] PLN/QALY. Stosowanie FIN w miejsce GA jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [] PLN/QALY. FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF oraz GA zarówno z RSS jak i bez RSS.

Populacja RES – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [] PLN/QALY. Stosowanie FIN w miejsce NAT (stosowanym maksymalnie 60 mies.) jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na [] PLN/QALY. FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF oraz NAT zarówno z RSS jak i bez RSS.

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili szacunki dotyczące kosztów rocznej terapii FIN i NAT. Jako, że analiza kliniczna nie wykazała różnic w efektywności klinicznej porównano roczne koszty

stosowania obu terapii zakładając, brak różnic w efektywności klinicznej, dodatkowo uwzględniono koszty PML w ramieniu NAT. Oszacowano, że roczny koszt terapii FIN to [REDACTED] PLN, zaś roczny koszt stosowania NAT to 73 414,37 PLN (w tym 46,19 PLN to koszty związane z PML i 6 104,89 PLN koszty podania). Zatem roczny koszt terapii FIN jest wyższy od rocznego kosztu terapii NAT o [REDACTED] PLN.

Wyniki przedstawione poniżej uwzględniają ceny komparatorów pochodzące z Obwieszczenia MZ, zatem nie uwzględniają potencjalnych instrumentów ryzyka (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS). Brak uwzględnienia RSS dla komparatorów skutkuje obniżeniem oszacowanych wartości ICUR. Autorzy AE wnioskodawcy przedstawili wyniki uwzględniające ceny komparatorów na podstawie danych refundacyjnych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Populacja SOT – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 272 814 PLN/QALY bez RSS ([REDACTED] PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF zarówno z RSS jak i bez RSS. Stosowanie FIN w miejsce GA jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 271 546 PLN/QALY bez RSS ([REDACTED] PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do GA zarówno z RSS jak i bez RSS

Populacja RES – zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie FIN w miejsce INF jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 186 990 PLN/QALY bez RSS ([REDACTED] PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do INF zarówno z RSS jak i bez RSS. Stosowanie FIN w miejsce NAT (stosowanym maksymalnie 60 mies.) jest droższe i skuteczniejsze, wartość współczynnika ICUR oszacowano na 172 761 PLN/QALY bez RSS ([REDACTED] PLN/QALY z RSS). FIN nie jest technologią opłacalną w porównaniu do NAT bez RSS, natomiast wnioskowanie zmienia się uwzględniając zaproponowany RSS (FIN jest opłacalny).

Wyniki analizy progowej

Przedstawione ceny progowe oszacowane przez analityków Agencji odnoszą się do aktualnego na dzień przekazania niniejszej AWA progu opłacalności – 134 514 PLN.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ, **uwzględniające potencjalne RSS dla komparatorów** (na podstawie danych refundacyjnych).

Populacja SOT

W związku z brakiem wykazania wyższości FIN nad komparatorami w AKL w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 4 946,21 PLN (CHB – 5 609,01 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z GA – 5 006,26 PLN (CHB – 5 677,10 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo, w związku z uwagami Agencji, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (uwzględniając koszty komparatorów na podstawie danych refundacyjnych jest to INF) wynosi 3 814,27 PLN (cena zbytu netto – 3 363,55 PLN).

Populacja RES

Przy wartości ICUR oszacowanej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 4 526,44 PLN (CHB – 5 132,99 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z NAT – 5 032,47 PLN (CHB – 5 706,82 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ceny przedstawione poniżej odnoszą się do **analizy podstawowej wnioskodawcy**, należy zaznaczyć, że w wariancie podstawowym **ceny komparatorów pochodzą z Obwieszczenia MZ**, zatem **nie uwzględniają**

potencjalnych instrumentów dzielenia ryzyka. Brak uwzględnienia potencjalnych RSS dla komparatorów skutkuje zawyżeniem oszacowanych cen progowych.

Populacja SOT

W związku z brakiem wykazania wyższości FIN nad komparatorami w AKL w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 5 236,43 PLN (CHB – 5 938,12 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z GA – 5 234,84 PLN (CHB – 5 936,31 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo, w związku z uwagami Agencji, wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (GA) wynosi 4 091,10 PLN (cena zbytu netto - 3 607,67 PLN).

Populacja RES

W związku z wykazaniem w AKL wyższości FIN nad INF w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (134 514 PLN), wynosi:

- dla porównania z INF – 5 183,11 PLN (CHB – 5 877,65 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku;
- dla porównania z NAT – 5 863,83 PLN (CHB – 6 649,58 PLN) za opakowanie wnioskowanego leku.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Gilenya (fingolimod) stosowanego łącznie w populacjach SOT RRMS i RES RRMS przyczyni się do zwiększenia wydatków płatnika publicznego na poziomie █████ mln PLN, █████ mln PLN, █████ PLN, █████ mln PLN i █████ mln PLN, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą kolejno 7,33 mln PLN, 12,03 mln PLN, 16,17 mln PLN, 18,48 mln PLN i 19,22 mln PLN. W niniejszej analizie nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej, które są zbliżone do perspektywy NFZ – różnice nie przekraczają 0,2%.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertki kliniczni zwracają uwagę na istniejące ograniczenia czasowe (60 miesięcy) dotyczące stosowania leków w ramach programu lekowego, uznając je za niezasadne, nie poparte wiedzą medyczną i postulują zniesienie tego ograniczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. Pozytywna rekomendacja PHARMAC 2014 rekomenduje finansowanie FIN w I linii leczenia pacjentów z RRMS z EDSS w przedziale 0-4, autorzy rekomendacji zwracają uwagę na wykazaną wyższość FIN nad placebo oraz ustną postać leku. AWMSG w rekomendacji z 2017 roku rekomenduje stosowanie FIN jako opcji w leczeniu pacjentów z szybko rozwijającym się RRMS pod warunkiem, że cena produktu nie wyższa niż przy uwzględnieniu PAS lub zastosowania PAS. Rekomendacja HAS z 2016 zwraca uwagę, że dodatkowe dane kliniczne uwzględnione w ramach ponownej oceny FIN w 2016 roku, nie wpłynęły na zmianę rekomendacji wydanej w 2011 roku. HAS zwraca uwagę, że stosunek korzyści do ryzyka dla fingolimodu stosowanego przez 2 lata u chorych jest umiarkowany, a ocena długoterminowa wymaga dodatkowych badań. Z powodu szerokiej dostępności leku oraz braku konieczności comiesięcznych wizyt w szpitalu należy się spodziewać korzystnego wpływu FIN na organizację opieki medycznej nad chorymi z MS. Wymagany jest jednak regularny monitoring chorych. SMC rekomenduje stosowanie fingolimodu u chorych na RRMS po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 DMT oraz w populacji RES RRMS, sugerowane jest

zastosowanie PAS lub niższej ceny leku. Rekomendacja IMDH z 2014 rekomenduje stosowanie fingolimodu u chorych na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia IFN beta, argumentując, że fingolimod jest lekiem dobrze tolerowanym, o udowodnionej skuteczności w badaniach w porównaniu z placebo oraz interferonem beta, a dodatkowo wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony służby zdrowia niż natalizumab, ze względu na doustną drogę podania, rekomendacja sugeruje zastosowanie PAS. NHS w ramach rekomendacji wydanej w 2013 roku rekomenduje stosowanie i finansowanie FIN u chorych na RRMS o wysokiej aktywności w ramach opieki specjalistycznej, uzasadniając, że konieczny jest monitoring chorych w zakresie ryzyka wystąpienia przejściowej bradykardii i bloku serca po podaniu pierwszej dawki oraz monitoring układu krążenia chorych. Rekomendacja NICE 2012 odnosi się do pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia interferonem beta. NICE rekomenduje stosowanie FIN we wskazanej populacji chorych, jeśli zostanie zastosowany PAS. NICE zwraca uwagę, że FIN został uznany za wartościową nową terapię a doustna droga podania jest innowacyjna w leczeniu chorych z MS. Według wielu klinicystów fingolimod może być rozważony jako druga lub kolejna linia leczenia chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których leczenie z zastosowaniem interferonu beta lub octanu glatirameru jest nieskuteczne. Zgodnie z opinią klinicystów największą korzyść fingolimod mógłby wykazać w przypadku chorych na RES RRMS, u których to nie ma obecnie wielu opcji terapeutycznych. Wydanie dla FIN pozytywnej rekomendacji u chorych na RES RRMS nie jest jednak możliwe z uwagi na niedostarczenie przez producenta dowodów wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu w porównaniu do natalizumabu w tej populacji. Pozytywna rekomendacja CADTH z 2011 roku odnosi się do pacjentów z RRMS w przypadku, braku odpowiedzi na pełen, właściwy cykl interferonu beta lub octanu glatirameru lub przeciwwskazania do tych terapii oraz w przypadku znaczącego zwiększenia liczby zmian w obrazach T2, w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub co najmniej 1 zmianie ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu i 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku. CADTH rekomenduje zaprzestanie leczenia FIN w poniższych sytuacjach: (1) brak co najmniej 50% redukcji średniej rocznej częstości rzutów po dwóch latach leczenia w porównaniu do początkowej liczby rzutów choroby; (2) wynik powyżej 5 punktów w skali EDSS. CADTH zwraca uwagę, że fingolimod w zalecanej dawce jest leczeniem droższym niż octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b, jednakże CADTH uznaje konieczność dostępu do dodatkowych opcji leczenia w grupie chorych na MS. CADTH uznaje ciągłe stosowanie kosztownego leczenia za nieuzasadnione w przypadku braku istotnej utrzymującej się korzyści klinicznej. Na podstawie przeglądu badań klinicznych, CADTH uznaje, że obniżona cena FIN, zbliżona do ceny interferonu zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji FIN przy mniej restrykcyjnych kryteriach. PBAC w 2011 rekomendował FIN u chorych na RRMS, u których wystąpiło 2 lub więcej rzutów choroby powodujących niesprawność w ciągu 2 poprzednich lat. Fingolimod uznano za skuteczniejszą opcję terapeutyczną oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem IFN beta-1a i.m. W analizie uzupełniającej przewagę stwierdzono również w porównaniu z IFN beta-1b oraz octanem glatirameru. W porównaniu FIN z NAT nie stwierdzono jednoznacznie czy natalizumab jest terapią nie gorszą od fingolimodu, założono jednak, że skuteczność jest porównywalna. Rekomendacja negatywna NCPE z 2011 roku wynikała ze zbyt wysokiej ceny leku

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Dla porównania FIN vs NAT przeprowadzono analizę kosztów użyteczności, podczas gdy na podstawie wyników analizy klinicznej stwierdzono brak różnic w skuteczności pomiędzy tymi technologiami. W AKL stwierdzono, że niemożliwe było wiarygodne porównanie profilu bezpieczeństwa FIN vs NAT, w AE stwierdzono: „Na podstawie odnalezionych badań niemożliwe było przeprowadzenie oceny profilu bezpieczeństwa fingolimodu względem natalizumabu”, zatem wnioskodawca szacując koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (poza PML) uznał je za nieróżnicujące, natomiast szacując prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu wystąpienia DN przyjęto, że technologie te znacznie różnią się w tym aspekcie – podejście takie jest niespójne. Na podstawie analizy klinicznej nie można wnioskować o różnicach w profilu bezpieczeństwa rzeczonych technologii. Takie podejście jest niekonsekwentne, a sposób zaaplikowania danych klinicznych do analizy ekonomicznej sugeruje brak obiektywności (wybiórczo posłużono się danymi pozytywnymi dla interwencji ocenianej, pomijając z kolei dane niekorzystne – nieistotne statystycznie dane dotyczące skuteczności klinicznej).	TAK	Przedstawiono wystarczające uzasadnienie przyjętych założeń. Przyjęta technika analityczna wynika z założenia, że komparator (natalizumab) stosowany będzie przez pacjentów jedynie przez okres 5 lat (zgodnie z obowiązującym programem lekowym), natomiast fingolimod stosowany będzie do czasu utraty skuteczności (brak odgórnego ograniczenia okresu jego stosowania).
Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Dla porównania FIN vs NAT nie przedstawiono uzasadnienia przyjętej techniki analitycznej.	TAK	Przedstawiono uzasadnienie wyboru CUA jako techniki analitycznej dla porównania FIN vs NAT.
Analiza podstawowa zawiera dokument elektroniczny, nie umożliwiający powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Model dostarczony przez wnioskodawcę nie umożliwia modyfikacji odsetka pacjentów z konwersją do JCV+ (modyfikując wartość tego parametru – zakładka „Parametry” D124 – wynik analizy nie ulega zmianie).	TAK	Wnioskodawca dostarczył model umożliwiający testowanie wpływu rzeczonych parametru.
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie przedstawił wspomnianego wyżej współczynnika dla technologii wnioskowanej. Dla populacji SOT brak jest badań RCT na podstawie, których wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad refundowanym komparatorem. Dla populacji RES dostępne jest badanie TRANSFORMS porównujące FIN z INF. Populacja RES w badaniu TRANSFORMS stanowi jedynie około 6,5% pacjentów włączonych do badania (uwzględniając grupy INF oraz FIN 0,5 mg), dodatkowo analiza podgrup została wykonana post-hoc, co ma wpływ na zaburzenie (utrata) randomizacji. Dla pierwszorzędownego punktu końcowego - roczna częstość rzutów (ARR) – nie wykazano różnic IS pomiędzy FIN a INF, jedyna różnica IS dotyczy liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.	TAK	Wnioskodawca uzupełnił analizy o szacunki cen maksymalnych wnioskowanego leku wynikających z zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla populacji SOT. Ceny e jednak skalkulowano w błędny sposób, poprawne ceny zostały obliczone przez analityków Agencji (szczegóły patrz rozdział 5.3.2. „Wyniki analizy progowej”). Sytuacja dotycząca populacji RES nie uległa zmianie – Agencja uznała, że w AKL dowiedziono wyższości FIN nad INF, pomimo licznych ograniczeń badania TRANSFORMS odnośnie populacji RES.
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie przedstawił wspomnianych wyżej współczynników dla technologii opcjonalnych.	TAK	j.w.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). Wnioskodawca nie przedstawił wspomnianych wyżej cen zbytu netto wnioskowanej technologii.	TAK	j.w.
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Pominięto testowanie parametrów związanych z wpływem PML na przeżycie pacjentów, prawdopodobieństwa wystąpienia PML u pacjentów stosujących natalizumab oraz prawdopodobieństwa konwersji do JCV+. W związku z powyższym nie spełnione są również § 5. ust. 9 pkt 2 oraz § 5. ust. 9 pkt 3.	TAK	
Brak oszacowań dowodzących zasadności rozwiązań przedstawionych w AR (§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z modelem AR, inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia oszacowana podstawie wyniku AR dla 5-letniego horyzontu czasowego oraz inkrementalnego wyniku BIA dla 3-letniego horyzontu czasowego. W związku z powyższym, inkrementalny wynik AR nie dotyczy analizowanego horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (5 lat).	TAK	Wnioskodawca przedstawił poprawne wersje analiz.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- Autorzy analiz nie przedstawili informacji o ewentualnym konflikcie interesów.
- Autorzy analiz wnioskodawcy nie wykonali porównania z alemtuzumabem oraz teryflunomidem

Analiza kliniczna:

- Nie odnaleziono badań porównujących stosowanie FIN vs komparatory w populacji SOT (powyżej 5 lat terapii)

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
AFFIRM: Kappos 2013	Kappos L., O'Connor P.W., Polman C.H. i in., Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course, <i>Journal of neurology</i> 2013, VL: 260 NO: 5 PG: 1388-95
AFFIRM: AWA 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) we wskazaniu: Lek stosowany w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, nr OT.4351.10.2016, 20.05.2016
AFFIRM: Hutchinson 2009	Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P.A. i in., The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: Subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL, <i>Journal of Neurology</i> 2009, 256 (3):405-415
AFFIRM: Polman 2006	Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. i in., A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis, <i>New England Journal of Medicine</i> 2006, 354 (9):899-910
Ford 2006	Ford C., Johnson K., Lisak R. i in., A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients, <i>Multiple sclerosis</i> 2006, 12 (3): 309-320
FREEDOMS II: Calabresi 2014	Calabresi P., Kieseier B., Arnold D. i in., Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study, <i>Lancet Neurol</i> 2014, 13 (7): 657-65
FREEDOMS: Kappos 2014	Kappos L., Cohen J., Collins W. i in., Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings, <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2014, 3: 494–504
FREEDOMS: Kremenchutzky 2014	Kremenchutzky M., O'Connor P., Hohlfeld Reinhard. i in., Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study, <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2014, 3:341–349
FREEDOMS: Devonshire 2012	Devonshire V., Havrdova E., Radue E. i in., Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study, <i>The Lancet Neurology</i> 2012, 11 (5): 420-428
FREEDOMS: Radue 2012	Radue E., O'Connor P., Polman C. i in., Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis, <i>Arch Neurol.</i> 2012, 69 (10): 1259-1269
FREEDOMS: Kappos 2010	Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i in., A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis, <i>The New England Journal of Medicine</i> 2010, 362:387-401
FREEDOMS: EMA 2011	European Medicines Agency, Assessment report Gilenya. Procedure No. EMEA/H/C/2202, 2011, 1-117
FREEDOMS: EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report Gilenya. Procedure No. EMEA/H/C/002202/II/0034, 2015, 1-66
FREEDOMS: Radue 2012a (abstrakt konf.)	Radue E., Barkhof F., Cohen J. i in., MRI analyses in RRMS patients with highly active disease: Results from FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies, Conference: 64th American Academy of Neurology Annual Meeting New Orleans 2012, 78, Meeting Abstract:1
FREEDOMS: Havrdova 2011 (abstrakt + poster konf.)	Havrdova E., Kappos L., Cohen J. i in., Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): Results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies, Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands 2011, 17 (10 SUPPL. 1): S200 (abstrakt konferencyjny i poster)
FREEDOMS: Kappos 2015	Kappos L., O'Connor P., Radue E-W. i in., Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis – the randomized FREEDOMS extension trial, <i>Neurology</i> 2015, 84: 1582-1591
Izquierdo 2015	Izquierdo G., Garcia-Agua Soler N., Rus M. i in., Effectiveness of glatiramer acetate compared to other multiple sclerosis therapies, <i>Brain and Behavior</i> 2015, 5 (6): e00337
Johnson 1995	Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J. i in., Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase I11 multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, <i>Neurology</i> 1995, 45: 1268-1276
Johnson 2003	Johnson K.P., Brooks B., Ford C. i in., Glatiramer acetate (Copaxone): comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial, <i>Multiple sclerosis</i> 2003, 9 (6): 585-591
Kappos 2014	Kappos L., Cohen J., Collins W. i in., Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings, <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2014, 3: 494–504
LONGTERMS: Montalban 2015	Montalban X., Comi G., Antel J. i in., Long-term results from a phase 2 extension study of fingolimod at high and approved dose in relapsing multiple sclerosis, <i>J Neurol</i> 2015, 262 (12): 2627-34
LONGTERMS: Kappos 2006	Kappos L., Antel J., Comi G. i in., Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis, <i>N Engl J Med</i> 2006, 355: 1124-1140

Prosperini 2016	Prosperini L.; Sacca F.; Cordioli C. i in., Real-world effectiveness of natalizumab and fingolimod compared with self-injectable drugs in non-responders and in treatment-naive patients with multiple sclerosis, <i>Journal of Neurology</i> 2016, pp: 1-11
Rio 2005	Rio J., Tintore M., Nos C. i in., Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: An eight years experience in a specialist multiple sclerosis Centre, <i>Journal of Neurology</i> 2005, 252 (7): 795-800
Sindic 2005	Sindic C.J.M., Seeldrayers P., Vande Gaer L. i in., Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium, <i>Acta Neurologica Belgica</i> 2005, 105 (2): 81-85
TRANSFORMS: Cohen 2010	Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, <i>N Engl J Med</i> 2010, 362: 402-415
TRANSFORMS: Cohen 2013	Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS, <i>J Neurol</i> 2013, 260: 2023-2032
TRANSFORMS: Cohen 2016	Cohen J., Khatri B., Barkhof F. i in., Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study, <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2016, 87: 468-475
TRANSFORMS: Khatri 2014	Khatri B.O., Pelletier J., Kappos L. i in., Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2014, 3: 355-363
XPERIENCIA-5: Amal-Garcia 2014	Amal-Garcia C., Del Campo Amigo-Jorin M., Lopez-Real A.M. i in., Long-term effectiveness of glatiramer acetate in clinical practice conditions, <i>Journal of Clinical Neuroscience</i> 2014, 21 (12): 2212-2218
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ABN 2015	http://pn.bmj.com/content/early/2015/06/20/practneurol-2015-001139.full (dostęp online 16.10.2017)
AWMSG 2014	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2528 (dostęp online 27.10.2017)
AWMSG 2016	http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=2479 (dostęp online 27.10.2017)
AWMSG 2017	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3135 (dostęp online 27.10.2017)
CADTH 2011	https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Gilenya_Nov-18-11_e.pdf (dostęp online 28.10.2017)
CADTH 2013	https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf (dostęp online 13.10.2017)
CEM-Cat 2011	Multiple sclerosis: current treatment algorithms, Jordi Ri'o, Manuel Comabella and Xavier Montalban; <i>Current Opinion in Neurology</i> 2011, 24:230-237
HAS 2011	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/gilenya_ct_10252.pdf (dostęp online 28.10.2017)
HAS 2016	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13745_GILENYA_PIS_EPI_RCP_Avis2_CT13745&14870.pdf (dostęp online 28.10.2017)
IMDH 2014	https://www.gov.im/media/997145/gilenya_fingolimod_as_an_option_for_treatment_of_highly_active_relapsing_remitting_ms_in_adults_..._06-13.pdf (dostęp online 28.10.2017)
NCPE 2011	http://www.ncpe.ie/drugs/fingolimod-gilenya-4/ (dostęp online 27.10.2017)
NHS 2013	http://www.enhertscg.nhs.uk/sites/default/files/Pharmacy/Local_Decisions/Fingolimod%20for%20relapsing-remitting%20MS%20201204%28HMMC%29%20updated%20201304.pdf (dostęp online 28.10.2017)
NICE 2012	https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf (dostęp online 28.10.2017)
NICE 2015	http://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis (dostęp online 16.10.2017)
PBAC 2011	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Fingolimod_GILENYA_Novartis_5-3_2011-03_PSD_FINAL.pdf (dostęp online 28.10.2017)
PHARMAC 2014	https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2014-02.pdf (dostęp online 28.10.2017)
PTN 2016	https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/48570 (dostęp online 13.10.2017)
SMC 2012	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_RESUBMISSION_FINAL_August_2012_amended_30.08.12.pdf (dostęp online 28.10.2017)
SMC 2014	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_RESUBMISSION_FINAL_August_2012_amended_30.08.12.pdf (dostęp online 28.10.2017)
SMC 2015	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_FINAL_March_2015_Amended_070_415_for_website.pdf (dostęp online 28.10.2017)
Pozostałe publikacje	
AWA Tecfidera	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumarany dimetylu) we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego, Analiza weryfikacyjna nr. AOTM-OT-4351-30/2014

Brola 2016	Brola W., Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, Innowacje w leczeniu stwardnienia rozsianego, a rozwiązania systemowe - ocena dostępności w Polsce, Warszawa, 26 kwietnia 2016
Butzkueven 2014	Butzkueven H., Kappos L., Pellegrini F., Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results, <i>Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2014;85:1190–1197
ChPL Gilenya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya
Cohen 2010	Cohen J., Barkhof F., Comi G. i in., Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, <i>N Engl J Med</i> 2010, 362: 402-415
Ebers 1998	Ebers G.C. i in., Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group, <i>Lancet</i> . 1998 Nov 7;352(9139):1498-504.
ERG 2011	CRD and CHE Technology Assessment Group, Evidence Review Group's (ERG)'s assessment of the submission to NICE on the use of fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis; Report commissioned by the NIHR HTA Programme, 2011.
Fox 2012	Fox R.J., Miller D.H., Phillips J.T. i in., CONFIRM Study Investigators.. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis, <i>N Engl J Med</i> . 2012 Sep 20;367(12):1087-97.
Gani 2008	Gani R., Giovannoni G., Bates D. i in., Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK, <i>Pharmacoeconomics</i> . 2008;26(7):617-27.
GUS	Główny Urząd Statystyczny, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx (dostęp online 27.10.2017)
Informator o Umowach NFZ	Informator o umowach NFZ https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/ (dostęp online 27.10.2017)
Kieseier 2015	Kieseier B.C., Arnold D.L., Balcer L.J. i in., Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE, <i>Mult Scler</i> . 2015 Jul;21(8):1025-35
Koch 2008	Koch M., Uyttenboogaart M., A van Harten and J De Keyser, Factor associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis, <i>Multiple Sclerosis</i> 2008; 14: 799-803
Kolejki NFZ	Portal Kolejki NFZ http://kolejki.nfz.gov.pl (dostęp online 27.10.2017)
Orme 2007	Orme M., Kerrigan J., Tyas D. i in., The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK, <i>Value Health</i> . 2007 Jan-Feb;10(1):54-60.
Patti 2006	Patti F., Pappalardo A., Florio C. i in., Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study, <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> 2006, 113 (4): 241-7
Pavlovic 2015	Pavlovic D., Patera A., Nyberg F., I in., Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives, <i>Ther Adv Neurol Disord</i> 2015, Vol. 8(6) 255 –273
PenTAG 2007	Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), Peninsula Medical School Wessex, Institute for Health Research and Development, University of Southampton, The effectiveness and cost-effectiveness of natalizumab for multiple sclerosis: an evidence review of the submission from Biogen; Report commissioned by: NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE, 2007.
Prosser 2004	Prosser L.A., Kuntz K.M., Bar-Or A. i Weinstein M.C., Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis, <i>Value Health</i> . 2004 Sep-Oct;7(5):554-68.
Scalfari 2013	Scalfari A., Volker K., Cutter G., Mortality n patierns with Multiple Sclerosis, <i>American Academy of Neurology</i> 2013, 81(2), 184-192
Tremlett 2008	Tremlett H., Zhao Y., Devonshire V., Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis, <i>Multiple Sclerosis</i> 2008; 14: 314-324
Trojano 2007	Trojano M, Pellegrini F., Fuiani A., New Natural History of Interferon-β – Treated Relapsing Multiple Sclerosis, <i>Ann Neurol</i> 2007; 61:300-306
Wieczorek 2015	Wieczorek M., Badanie opinii i potrzeb osób chorych na SM w zakresie programów leczenia, raport z badania ilościowego, Warszawa 15.01.2015 http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/2.-malina-wieczorek.pdf (dostęp online 27.10.2017)

