

Rekomendacja nr 77/2017

z dnia 24 listopada 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya, fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Gilenya, fingolimodum, 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” z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod, **pod warunkiem** okresowego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz zapewnienia efektywności kosztowej względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne w obydwu wnioskowanych populacjach.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fingolimodu (FIN) w populacji pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (SOT RRMS) oparto na zestawieniu danych z różnych badań randomizowanych i faz przedłużonych tych badań, w których porównywano FIN stosowany w okresie 24 miesięcy z FIN stosowanym w okresie powyżej 24 miesięcy. Wyniki analizy skuteczności wskazują na długoterminowe utrzymywanie się odpowiedzi klinicznej w odniesieniu do częstości rzutów choroby i odsetka chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd). Odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych zwiększa się w czasie. Natomiast prawdopodobieństwo braku rzutu choroby zmniejsza się stopniowo w czasie. Wraz z wydłużeniem okresu obserwacji odnotowuje się także zmniejszenie

objętości mózgu. Ocena bezpieczeństwa fingolimodu wykazała wzrost częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych z upływem czasu. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u większości chorych poddawanych terapii fingolimodem (>94%), a częstość ta pozostaje na stałym poziomie w długim okresie obserwacji (powyżej 84 miesięcy). Skuteczność praktyczną fingolimodu w populacji SOT RRMS oceniano w porównaniu z interferonem beta (INF beta) i octanem glatimeru (GA) dokonując zestawienia wyników badań FIN stosowanego przez co najmniej 60 miesięcy z wybranymi komparatorami stosowanymi również przez co najmniej 60 miesięcy. Porównanie wyników leczenia FIN z lekami pierwszego rzutu (GA oraz IFN beta) wskazuje na niższą częstość występowania rzutów choroby, niższy odsetek pacjentów: z brakiem postępu niesprawności potwierdzonym po 6 miesiącach, redukcją niesprawności i postępem niesprawności na podstawie EDSS oraz wyższy odsetek chorych z brakiem zmian w niesprawności na podstawie EDSS w grupie pacjentów leczonych FIN. Należy jednak zwrócić uwagę na istotne ograniczenia przeprowadzonej analizy, ponieważ dane nt. skuteczności i bezpieczeństwa leków mają jedynie formę zestawienia wyników. Ponadto warto zaznaczyć, że brak jest badań, w tym randomizowanych, które w sposób bezpośredni lub pośredni porównują FIN <24 mies. vs FIN >24 mies. w populacji SOT RRMS. Zatem wnioskowanie o różnicach pomiędzy porównywanymi technologiami jest ograniczone. Ponadto badania, które uwzględniono w analizie, różnią się okresem obserwacji.

Z kolei ocenę skuteczności terapii fingolimodem w populacji pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RES RRMS) oparto w głównej mierze na badaniu obserwacyjnym, a także na kilku badaniach randomizowanych, w których porównywano FIN z INF beta lub natalizumabem (NAT). Stosowanie fingolimodu w porównaniu z IFN beta wskazuje na istotną statystycznie przewagę FIN dla punktów końcowych odnoszących się do braku objawów aktywności choroby, występowania rzutów choroby, redukcji niesprawności oraz zmian w obrazie MRI. W wyniku porównania bezpośredniego skuteczności praktycznej FIN i NAT odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść fingolimodu w odniesieniu do redukcji niesprawności. W przypadku pozostałych punktów końcowych, także tych odnoszących się do bezpieczeństwa, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FIN i NAT. Identyczne wnioski wynikają z porównania pośredniego FIN vs NAT. Zatem uzyskane wyniki wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obydwu leków. Warto podkreślić, że FIN może być stosowany u pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku infekcji wirusem Johna Cunninghama (JCV) w przeciwieństwie do NAT, który jest refundowany wyłącznie w populacji pacjentów z anty-JCV(-). Należy podkreślić, że wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa FIN w porównaniu z INF beta lub NAT opiera się w dużej mierze na badaniu obserwacyjnym, co wpływa na wiarygodność wyników.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia fingolimodem nie jest technologią kosztowo-efektywną w obu ocenianych populacjach, zarówno z uwzględnieniem jak i bez zastosowania instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz niezależnie od przyjętej perspektywy (płatnika publicznego czy perspektywy wspólnej).

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków NFZ od [] PLN w I do [] PLN w V roku refundacji przy uwzględnieniu proponowanego RSS. Analogicznie wyniki uzyskano w przypadku perspektywy wspólnej.

Dodatkowo, w ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS w sposób zapewniający efektywność kosztową leku względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych.

W dziewięciu odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania fingolimodu w analogicznych do wnioskowanych wskazań. Natomiast irlandzkie National Centre for Pharmacoeconomics nie rekomenduje finansowania fingolimodu z powodu zbyt wysokiej ceny leku.

Polskie i międzynarodowe wytyczne umiejscawiają ocenianą technologię w panelu możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych zarówno w populacji pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu jak i wśród chorych z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego.

Eksperti kliniczni w swoich opiniach zalecają zniesienie ograniczeń czasowych dotyczących stosowania leków w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego.

Oceniana technologia była dotychczas stosowana u pacjentów z SOT RRMS z ograniczeniem czasowym do okresu terapii, wynoszącym maksymalnie 60 miesięcy. Mając na uwadze powyższe zasadnym wydaje się wskazać na potrzebę objęcia refundacją opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania także u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego oraz rozważyć zniesienie ograniczeń czasowych w odniesieniu do opcji terapeutycznych dostępnych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Jednakże należy zwrócić uwagę na istotną kwestię związaną z bezpieczeństwem stosowania ocenianej technologii. Produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co pociąga za sobą konieczność dodatkowego monitorowania. Jednocześnie zniesienie ograniczeń czasowych dla terapii w ramach programu lekowego umożliwi długotrwałe stosowanie leku. Zatem finansowanie wnioskowanej technologii powinno odbywać się pod warunkiem okresowego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowana grupa limitowa – 1105.0 Fingolimod. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM, ICD-10: G35) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym etiologii.

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby:

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

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

Największa zachorowalność na SM 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. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni.

Według danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym opracowanych przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na SM w Polsce wynosi około 150 na 100 tys. osób. Zatem w Polsce MS występuje u ok 60 tys. osób, co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. Multiple Sclerosis International Federation). Natomiast zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 40 tys. chorych na SM (dane z 2011 r.).

Zgodnie z danymi NFZ łączna liczba pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem stwardnienie rozsiane (ICD-10: G35) w latach 2012-2016 wyniosła 82 185 osób, w tym 25 275 mężczyzn i 56 910 kobiet. Natomiast 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 wyniosła łącznie 1 094 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) umiejscawiają fingolimod w II linii leczenia pacjentów z RRMS. Jako leki II linii PTN zaleca także natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105) obecnie w leczeniu SM 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)”.

Wnioskodawca jako komparatory dla produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) we wnioskowanym wskazaniu w populacji pacjentów z RRMS po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ang. suboptimal therapy group relapsing-remitting multiple sclerosis, SOT RRMS) wskazał: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz terapię paliatywną (najlepsze leczenie wspomagające, ang. best supportive care, BSC). Natomiast w populacji pacjentów z RRMS z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego (ang. rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis, RES RRMS) wnioskodawca jako komparatory zastosował: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz natalizumab (wyłącznie chorzy z ujemnym wynikiem przeciwciał anti-JCV wirusa Johna Cunninghama) i BSC. Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach teryflunomidu oraz alemtuzumabu, które na czas składania wniosku nie były refundowane. Od 1 maja 2017 r. leki te są refundowane w programie lekowym B.29, którego dotyczy wniosek i stanowią komparatory w przypadku populacji SOT RRMS.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Gilenya zawiera substancję czynną fingolimod – modulator receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu, który wiąże się w z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach. Ponieważ lek przenika przez barierę krew-mózg, może związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia in vitro wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Gilenya jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w grupach pacjentów:

- z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg;
- 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.

Wnioskowany lek jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego (PL) 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 RRMS (populacja chorych z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii I rzutu) przez okres maksymalnie 60 miesięcy. Oceniany wniosek refundacyjny dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu w populacji SOT RRMS oraz rozszerzenie refundacji również na populację RES RRMS (populacja

chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego). Wnioskowane warunki objęcia refundacją dla populacji RES RRMS nie zawierają ograniczeń odnośnie maksymalnego czasu stosowania fingolimodu. W ChPL leku Gilenya brak jest zapisów odnoszących się do maksymalnego czasu stosowania leku.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego leku, co wynika z przyjętych kryteriów kwalifikacji wnioskowanego PL.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Populacja SOT RRMS

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej i komparatorów dla populacji SOT RRMS przeprowadzono na podstawie jedenastu badań.

W analizie dotyczącej fingolimodu (FIN) wykorzystano sześć badań:

- dwa badania randomizowane podwójnie zaślepione:
 - FREEDOMS: badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe; typ hipotezy – superiority; okres obserwacji – 24 miesiące; interwencja – grupa A: FIN 0,5 mg/dz. p.o., grupa B: FIN 1,25 mg/dz. p.o., grupa C: PLC; liczba pacjentów – grupa A: 425 (w tym 48 z RES), grupa B: 429, grupa C: 418 (w tym 37 z RES);
 - FREEDOMS II: badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe; typ hipotezy – superiority; okres obserwacji – 24 miesiące; interwencja – grupa A: FIN 0,5 mg/dz. p.o., grupa B: PLC; liczba pacjentów – grupa A: 358, grupa B: 355;

Jakość dowodów naukowych pochodzących z badań FREEDOMS i FREEDOMS II została oceniona jako wysoka zgodnie z zaleceniami GRADE. Ryzyko błędu wg Cochrane zostało ocenione jako niskie, z wyjątkiem parametru dotyczącego utajnienia kodu randomizacji w badaniu FREEDOMS II, w przypadku którego ocena ryzyka błędu jest utrudniona.

- trzy badania stanowiące przedłużenia badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych:
 - przedłużenie badania FREEDOMS;
 - LONGTERMS: wieloośrodkowe, międzynarodowe; typ hipotezy: superiority; okres obserwacji – ponad 84 miesiące; interwencja – grupa A: FIN 0,5 mg/dz. p.o., grupa B: FIN 1,25 mg/dz. p.o., grupa C: PLC; po 60. miesiącu wszyscy chorzy przyjmowali FIN w dawce 0,5 mg raz na dobę, p.o.; liczba pacjentów – 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);
 - TRANSFORMS: wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy, podwójnie maskowane, z grupą kontrolną; typ hipotezy – superiority, okres obserwacji – 12 miesięcy (faza RCT), do 54 mies.(faza przedłużona); interwencja – 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.; liczba

pacjentów – grupa A: 431 (w tym 27 z RES), grupa B: 435 (w tym 30 z RES), grupa C: 426 (RES: b/d);

- jedno badanie dotyczące bezpieczeństwa będące zintegrowaną analizą badań prospektywnych (Kappos 2014): okres obserwacji – 24 mies, łączna liczba pacjentów leczonych fingolimodem – 3 553.

Jakość dowodów pochodzących z badań dla fingolimodu przeprowadzonych w dłuższym niż 24 miesiące okresie obserwacji oceniono jako średnią na podstawie zaleceń GRADE.

W ocenie terapii alternatywnych dla fingolimodu wykorzystano pięć badań:

- cztery dla octanu glatirameru (GA):
 - jedno badanie stanowiące przedłużenie badania randomizowanego podwójnie zaślepionego (Johnson 2003/Ford 2006): okres leczenia – ok. 10 lat, liczba pacjentów – 232,
 - trzy badania obserwacyjne:
 - retrospektywne bez grupy kontrolnej (XPERIENCIA-5): okres leczenia – ok. 7 lat, liczba pacjentów – 149,
 - retrospektywne z grupą kontrolną (Izquierdo 2015): okres leczenia – ok. 7 lat, liczba pacjentów – 149,
 - prospektywne bez grupy kontrolnej (Sindic 2005): okres obserwacji – 1 rok, liczba pacjentów – 250,
- jedno dla interferonów beta (IFN beta):
 - badanie obserwacyjne, prospektywne z grupą kontrolną (Rio 2005): okres obserwacji – 3-8 lat, liczba pacjentów – 630.

Jakość badań dla octanu glatirameru i interferonu beta oceniono jako niską lub bardzo niską.

Populacja RES RRMS

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej i komparatorów (INF beta oraz natalizumab – NAT) dla populacji RES RRMS przeprowadzono na podstawie czterech badań:

- trzy badania randomizowane, podwójnie zaślepione (opisane powyżej FREEDOMS, TRANSFORMS) oraz
 - AFFIRM: randomizowane, potrójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe; typ hipotezy – superiority; okres obserwacji – 24 miesiące; interwencja – grupa A: NAT 300 mg/dz. i.v., grupa B: PLC; liczba pacjentów – grupa A: 627 (w tym 148 z RES), grupa B: 315 (w tym 61 z RES);

Jakość badań oceniono jako średnią na podstawie zaleceń GRADE. Ryzyko błędu wg Cochrane zostało ocenione jako niskie, z wyjątkiem parametru dotyczącego utajnienia kodu randomizacji w badaniach TRANSFORMS i AFFIRM, w przypadku którego ocena ryzyka błędu jest utrudniona oraz losowy przydział do grup, dla którego ryzyko błędu oceniono jako wysokie w badaniu TRANSFORMS, a w badaniu ARIRM ocena ryzyka błędu jest utrudniona.

- jedno badanie obserwacyjne (Prosperini 2016) retrospektywne, wieloramienne, porejstracyjne, wieloośrodkowe; okres obserwacji – 24 miesiące; interwencja (RES) – grupa A: FIN, grupa B: NAT, grupa C: INF beta; liczba pacjentów – grupa A: 63, grupa B: 60, grupa C: 93. Jakość badania oceniono jako niską.

Skuteczność kliniczna

Populacja SOT RRMS

W przypadku populacji SOT RRMS wniosek refundacyjny dotyczy możliwości stosowania fingolimodu powyżej 60 miesięcy. Ocenę skuteczności klinicznej FIN stosowanego przez okres 24 mies. w porównaniu z FIN stosowanym >24 mies. przedstawiono jedynie w formie zestawienia danych z badań FREEDOMS i FREEDOMS II (24 mies.) z danymi z przedłużeń badań FREEDOMS (48 mies.), TRANSFORMS (54 mies.) oraz z danymi z badania LONGTERMS (>84 mies.). Tym samym przedstawione wyniki nie stanowią podstawy do wnioskowania o różnicach pomiędzy porównywanymi technologiami.

FIN 24 mies. vs FIN >24 mies.

Roczna częstość rzutów (ang. annualized relapse rate, ARR) choroby pozostaje na względnie stałym poziomie pomiędzy 24 a 84 mies. obserwacji (ARR = 0,18), 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 mies. prawdopodobieństwo braku rzutu choroby wyniosło 70,4%, natomiast w 84 mies. prawdopodobieństwo to wyniosło 55-56%.

W pierwszych 2 latach leczenia u większości chorych nie stwierdza się postępu niesprawności (87,5%). Odsetek ten stopniowo obniżał się w czasie i w 84 mies. wyniósł 53-70%.

Brak ognisk demielinizacyjnych, widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd) stwierdza się u wysokiego odsetka chorych po 24 mies. (89,7%). Zbliżony odsetek utrzymuje się także w kolejnych latach – 82,9% w 84 mies. 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 objętości mózgu pogłębia się. W 24 mies. obserwacji zaobserwowano średni spadek objętości mózgu o 0,84 mm³, natomiast w 84 mies. spadek ten wyniósł 2,8 mm³.

Populacja RES RRMS

W przypadku populacji RES RRMS przedstawiono wyniki porównań z aktywnymi komparatorami (interferon beta, INF beta oraz natalizumab, NAT).

FIN vs IFN beta

Skuteczność FIN w porównaniu z IFN beta-1a i.m. przedstawiono na podstawie wyników z badania TRANSFORMS. 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 tym samym wpływa na wiarygodność wyników.

W wyniku porównania FIN vs IFN beta odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść FIN w odniesieniu do następującego punktu końcowego:

- liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych: w grupie FIN liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych była istotnie niższa niż w grupie IFN beta; w publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników, podano jedynie informację, iż różnica między grupami wynosiła 64%.

W wyniku porównania FIN vs INF beta nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktów końcowych: roczna częstość rzutów choroby, liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz zmiana objętości mózgu.

FIN vs NAT

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT (przez wspólną referencję – PLC) została oceniona na podstawie porównania pośredniego punktów końcowych z badań FREEDOMS oraz AFFIRM. W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące.

W wyniku porównania FIN vs NAT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FIN i NAT w odniesieniu do wszystkich możliwych do porównania punktów końcowych: roczna częstość rzutów, skumulowane 2-letnie prawdopodobieństwo potwierdzonego po 3 miesiącach postępu niesprawności, liczba chorych z potwierdzonym po 3 miesiącach postępem niesprawności, liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd oraz liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

Skuteczność praktyczna

Populacja SOT RRMS

W przypadku populacji SOT RRMS wniosek refundacyjny dotyczy możliwości stosowania fingolimodu powyżej 60 miesięcy. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności praktycznej stosowania fingolimodu w porównaniu z octanem glatirameru i interferonem beta 1-b w okresie co najmniej 60 miesięcy.

Odnosząc się do przedstawionych poniżej wyników należy zaznaczyć, że badania, które uwzględniono w analizie, różnią się okresem obserwacji. Ponadto powyższe dane nt. skuteczności leków mają jedynie formę zestawienia wyników. Zatem niemożliwe jest wnioskowanie o różnicach pomiędzy uwzględnionymi technologiami.

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.

Na podstawie zestawienia wyników uwzględnionych badań można zauważyć, że roczna częstość rzutów dla FIN (raportowana w badaniu LONGTERMS) jest niższa niż w przypadku badań dla GA (Izquierdo 2015, Arnal-Garcia 2014, Ford 2006) oraz INF beta (Rio 2005).

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.: Arnal-Garcia 2014 – badanie retrospektywne obserwacyjne; Johnson 2003 - przedłużenie badania eksperymentalnego).

Brak postępu niesprawności stwierdza się u większego odsetka chorych leczonych GA – 89,3% (Arnal-Garcia 2014) niż u chorych stosujących FIN – 53-70% (badanie LONGTERMS).

W odniesieniu do poprawy stopnia niesprawności odnalezione dane sugerują, że większy odsetek chorych doświadczy tej poprawy stosując GA (25,4% - badanie Sindic 2005) niż FIN (4,7% - badanie LONGTERMS).

Brak zmian w stopniu niesprawności stwierdzono u większego odsetka chorych stosujących FIN (74,2% - badanie LONGTERMS) niż u chorych, którym podawano GA (37,3% - badanie Sindic 2005).

Łączna analiza poprawy lub braku zmian stopnia niesprawności sugeruje wyższy odsetek takich pacjentów wśród stosujących FIN (78,9% - badanie LONGTERMS) niż GA (od 53,3% w badaniu Izquierdo 2015 do 69,3% w badaniu Johnson 2003).

Najmniejszy odsetek chorych, u których nastąpiło pogorszenie stopnia niesprawności w skali EDSS obserwowano u pacjentów stosujących FIN (21,1% - badanie LONGTERMS), wśród stosujących GA odsetek ten jest różnicowany i wyższy (od 25,0% w badaniu Izquierdo 2015 do 37,3% w badaniu Sindic 2005).

Populacja RES RRMS

W przypadku populacji RES RRMS przedstawiono wyniki porównań FIN z aktywnymi komparatorami (INF beta oraz NAT) na podstawie wyników badania obserwacyjnego Prosperini 2016. Skuteczność praktyczną oceniano w populacji ogólnej badania. Następnie dokonano dopasowania chorych pod względem danych demograficznych zebranych na początku badania (ang. propensity score matching) i przedstawiono wyniki dla tak dobranej populacji dopasowanej. Każda z grup populacji dopasowanej (FIN, INF beta i NAT) liczyła po 40 osób.

FIN vs IFN beta

W wyniku porównania FIN vs IFN beta odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść FIN w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- brak aktywności choroby 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: istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono brak objawów aktywności choroby w okresie obserwacji trwającym 24 miesiące wystąpił u 63,5% pacjentów w grupie FIN vs 38,7% w grupie IFN beta w populacji ogólnej; szansa wystąpienia wyższego odsetka chorych z NEDA-3 była 2,75 razy większa w grupie FIN vs INF beta, OR = 2,75 95%CI (1,42; 5,33);
- występowanie rzutów choroby: istotnie statystycznie rzadziej raportowano rzuty choroby w grupie FIN niż w grupie otrzymującej IFN beta zarówno w populacji ogólnej jak i dopasowanej (pod względem danych demograficznych). W populacji ogólnej rzut choroby raportowano u 19% pacjentów stosujących FIN i 35,5% pacjentów stosujących INF beta (szansa wystąpienia rzutu choroby była o 57% mniejsza w grupie FIN vs INF beta; OR = 0,43 95%CI (0,20; 0,91). W populacji dopasowanej rzut choroby wystąpił u 20% pacjentów z grupy FIN i 42,5% pacjentów z grupy INF beta (szansa wystąpienia rzutu choroby była o 66% mniejsza w grupie FIN vs INF beta; OR = 0,34 95%CI (0,12; 0,92);
- redukcja niesprawności: poprawę stwierdzano wyłącznie w grupie FIN (populacja ogólna 7,9%, populacja dopasowana 5,0%), przy czym różnice istotnie statystycznie stwierdzono jedynie w populacji ogólnej; szansa wystąpienia redukcji niesprawności była ponad 12 krotnie większa w grupie FIN vs INF beta; OR = 12,70 95%CI (2,08; 77,61);
- zmiany w obrazie MRI (definiowane jako ≥ 1 ognisko demielinizacyjne widoczne po wzmocnieniu Gd lub ≥ 1 nowe ognisko demielinizacyjne w obrazach T2-zależnych): zmiany w obrazie MRI w grupie FIN stwierdzano blisko dwukrotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej zarówno w populacji ogólnej (27% w grupie FIN vs 54,8% w grupie INF beta) jak i w populacji dopasowanej ogólnej (27,5% w grupie FIN vs 55% w grupie INF beta). W populacji ogólnej szansa wystąpienia zmian w obrazie MRI była o 70% mniejsza w grupie FIN vs INF beta, OR = 0,30 95%CI (0,15; 0,61). Z kolei w populacji dopasowanej szansa wystąpienia zmian w obrazie MRI była o 69% mniejsza w grupie FIN vs INF beta, OR = 0,31 95%CI (0,12; 0,79).

W wyniku porównania FIN vs INF beta nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktów końcowych: NEDA-3 (brak aktywności choroby) w populacji dopasowanej, postęp niesprawności na podstawie EDSS w populacji ogólnej i populacji dopasowanej, redukcja niesprawności w populacji dopasowanej.

FIN vs NAT

W wyniku porównania FIN vs NAT beta odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść FIN w odniesieniu do punktu końcowego:

- redukcja niesprawności: redukcja niesprawności w populacji ogólnej była istotnie statystycznie niższa w grupie FIN (7,9% pacjentów) w porównaniu z grupą NAT (21,7%); szansa redukcji niesprawności było o 69% mniejsza w grupie FIN vs NAT; OR = 0,31 95%CI (0,10; 0,94).

W wyniku porównania FIN vs NAT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktów końcowych: NEDA-3 (brak aktywności choroby) w populacji ogólnej i populacji dopasowanej, występowanie rzutów choroby, redukcja niesprawności w populacji dopasowanej, postęp niesprawności w populacji ogólnej i populacji dopasowanej, 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).

Bezpieczeństwo

Populacja SOT RRMS

Analiza bezpieczeństwa dla populacji SOT RRMS zawiera jedynie wyniki dla porównania FIN 24 mies. vs FIN >24 mies. Natomiast brak jest możliwości przedstawienia wyników dla porównania FIN ≥60 mies. vs GA i IFN beta-1b stosowanymi ≥60 mies.

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.

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.

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.

Populacja RES RRMS

FIN vs IFN beta

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

W wyniku porównania FIN vs NAT beta odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść FIN w odniesieniu do punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem: wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej w grupie FIN (83,6%) vs INF beta-1a i.m. (94,0%). Szansa wystąpienia zdarzenia nieporządanego w grupie FIN była o 67% mniejsza w grupie FIN vs INF beta; OR = 0,33 95% CI (0,16; 0,67);
- ból mięśni: występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie FIN w porównaniu do grupy INF beta, szansa wystąpienia bólu mięśni była o 66% mniejsza w grupie FIN vs INF beta; OR = 0,34 95%CI (0,14; 0,84),
- objawy grypopodobne oraz gorączka: występowały istotnie statystycznie częściej w grupie INF beta w porównaniu do grupy FIN (odpowiednio: OR = 0,06 95%CI (0,03; 0,13), OR = 0,12 95%CI (0,05; 0,29); natomiast pod względem zmęczenia nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W wyniku porównania FIN vs INF beta odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść FIN w odniesieniu do punktu końcowego:

- wzrost aktywności ALAT: obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie FIN w porównaniu z grupą INF beta. Szansa wzrostu aktywności ALAT była ponad 4,5 razy większa w grupie FIN vs INF beta; OR = 4,58 95%CI (1,51; 13,90).

W wyniku porównania FIN vs INF beta nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktów końcowych: ból pleców, ból kończyn, znamiona melanocytowe, ból oraz zawroty głowy, częstość występowania zapalenia nosogardzieli, grypy, zakażeń górnych dróg oddechowych i kaszlu, biegunka oraz nudności.

FIN vs NAT

Ze względu na brak możliwości porównania bezpośredniego bezpieczeństwa FIN względem NAT, które cechowałoby się wysoką wiarygodnością, wnioskodawca przeprowadził uzupełniającą analizę bezpieczeństwa tych leków w formie porównania pośredniego.

Na podstawie porównania pośredniego FIN vs NAT nie wykazano różnic istotnych statystycznie w żadnym z analizowanych punktów końcowych (ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, depresja, ból głowy, wysypka, zakażenie dróg moczowych, zmęczenie).

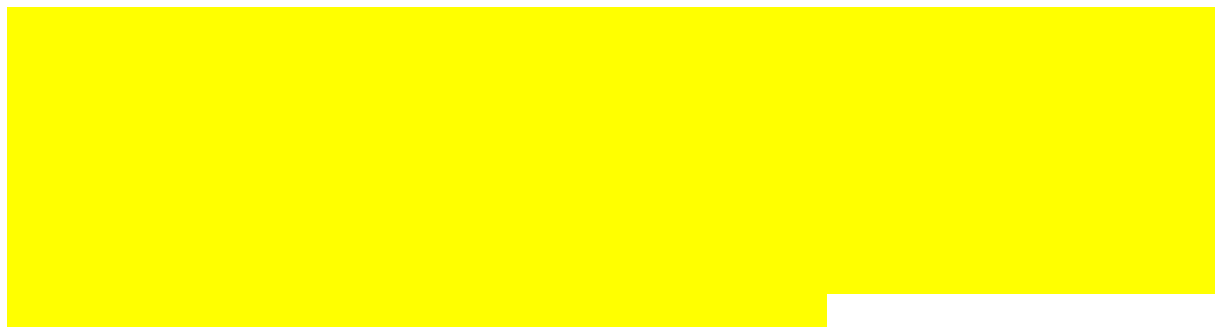
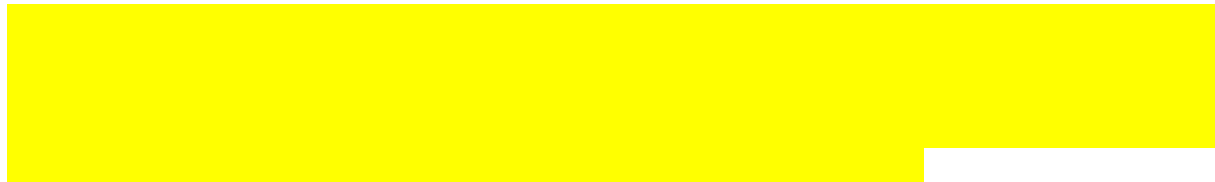
Dodatkowe informacje

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) odnaleziono następujące komunikaty, ostrzeżenia i dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania fingolimodu:

- EMA: w dokumentach 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 i 2013 r. 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;
- FDA: w dokumencie z 2016 r. odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych tj. bradyarytmia, blok przedsionkowo-komorowy, spowolnienie akcji serca, bradykardia, przejściowe wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego, przejściowa asystolia

oraz niewyjaśniony zgon, jednak nie wykazano związku tych zdarzeń ze stosowaniem produktu leczniczego Gilenya, ryzyko zakażenia, ryzyko wystąpienia immunosupresji, PML, obrzęk płamki, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, zaburzenia w obrębie układu oddechowego, uszkodzenie wątroby, uszkodzenie płodu, wzrost ciśnienia krwi, rak podstawnokomórkowy, wpływ na układ odpornościowy - zmniejszenie liczby limfocytów, reakcje nadwrażliwości. W komunikacie z 2015 r. wskazano na przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). W dokumencie z 2014 r. zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak: bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy, zakażenia, obrzęk płamki, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, zaburzenia w obrębie układu oddechowego, uszkodzenie wątroby.

- URPL: w najnowszym dokumencie z 2015 r. do fachowych pracowników ochrony zdrowia ws. produktu leczniczego Gilenya wskazano, iż odnotowano pierwszy przypadek postępującej, wieloogniskowej 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. W dokumencie z 2013 r. podano informację, że stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu fagocytarnego (HPS) – zgłoszono 2 śmiertelne przypadki HPS. Dodatkowo, należy pamiętać, że fingolimod jest lekiem immunosupresyjnym, wpływając na układ odpornościowy zwiększa ryzyko infekcji – zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń. W dokumentach z 2012 r. zamieszczono zalecenia dotyczące wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego w czasie rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Gilenya u chorych na RRMS.



Dodatkowo przedstawiono dane z bazy ADRReports na podstawie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania FIN w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone w bazie danych nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku

pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym nazywane są zdarzeniami niepożądanymi. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w liczbie powyżej 4 000 przypadków należą: nawroty stwardnienia rozsianego, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, ból głowy, zmniejszona liczba limfocytów, zmniejszona liczba białych krwinek, obniżone tętno.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Gilenya odnotowano następujące działania niepożądane:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$): grypa, zapalenie zatok, ból głowy, kaszel, biegunka, ból pleców, wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, GGT, AspAT);
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry, rak podstawno komórkowy, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, migrena, nieostre widzenie, bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi;
- występujące niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zapalenie płuc, obniżenie nastroju, obrzęk płamki, nudności;
- występujące rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): chłoniak, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii;
- występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): inwersja załamka T;
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zakażenia kryptokokowi, PML, obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy po rozpoczęciu leczenia, zmniejszenie liczby neutrofilów.

W ChPL wnioskowanej technologii medycznej znajdują się także specjalne ostrzeżenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia bradyarytmii, wydłużenia odstępu QT, zakażeń, obrzęku płamki, zaburzeń czynności wątroby, a także wpływu stosowania fingolimodu na: wyniki badań serologicznych, ciśnienie krwi i układ oddechowy. W ChPL zwraca się także uwagę na przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome) oraz wpływ wcześniejszego leczenia lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Gilenya. Ponadto należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone fingolimodem i silnymi lekami indukującymi cytochrom P450. Z uwagi na występowanie przypadków raka podstawnokomórkowego u chorych otrzymujących produkt leczniczy Gilenya 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. 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

Populacja SOT RRMS

- 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.

Populacja RES RRMS

- 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 obciążone są dużą niepewnością;
- porównanie pośrednie FIN vs NAT obciążone 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
- 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.

Niepewność wyników analizy klinicznej wynika z następujących ograniczeń:

Populacja SOT RRMS

- 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;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. risk-sharing scheme, RSS) zaproponowano następujące rozwiązanie:



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy użyteczności kosztów (ang. Cost-Utility Analysis, CUA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (około 51 lat w przypadku populacji SOT oraz 57 lat w przypadku populacji RES). Wnioskowany produkt leczniczy porównano w przypadku populacji z SOT RRMS z interferonem beta (INF) i octanem glatirameru (GA). Natomiast w populacji RES RRMS jako komparatory zastosowano natalizumab (NAT) – jedynie w populacji chorych z ujemnym wynikiem przeciwciał anty-JCV oraz interferon beta (IFN). W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące 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 związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych (z wyjątkiem PML) uznano za nieróżniące i nie uwzględniono w obliczeniach.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone) w wariancie uwzględniającym proponowany dla FIN RSS oraz potencjalne RSS dla komparatorów (na podstawie danych refundacyjnych) wskazują:

- dla populacji SOT RRMS
 - 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.

- dla populacji RES RRMS
 - 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.

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:

Populacja SOT RRMS

- dla porównania z INF – 4 946,21 PLN (cena hurtowa brutto – 5 609,01 PLN);
- dla porównania z GA – 5 006,26 PLN (cena hurtowa brutto – 5 677,10 PLN).

Populacja RES RRMS

- dla porównania z INF – 4 526,44 PLN (cena hurtowa brutto – 5 132,99 PLN);
- dla porównania z NAT – 5 032,47 PLN (cena hurtowa brutto – 5 706,82 PLN).

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo w ramach obliczeń własnych porównano roczne koszty stosowania FIN i NAT zakładając brak różnic w efektywności klinicznej. Uwzględniono RSS dla FIN i NAT. W przypadku NAT uwzględniono dodatkowo koszty podania wynoszące 468 PLN oraz koszty związane z PML. Oszacowano, że roczny koszt terapii FIN jest wyższy od rocznego kosztu terapii NAT o [REDACTED] PLN. 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).

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto, na niepewność powyższych oszacowań wpływają następujące czynniki:

- w przypadku populacji SOT RRMS 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;
- w przypadku populacji RES RRMS dla porównania FIN vs INF – większość danych klinicznych pochodzi z badania obserwacyjnego Prosperini 2016 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;
- w przypadku populacji RES RRMS dla porównania 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 istotnych statystycznie w większości uwzględnionych punktów końcowych, poza redukcją niepełnosprawności (w badaniu obserwacyjnym Prosperini 2016 NAT wykazał istotną statystycznie przewagę nad FIN). W analizie klinicznej wnioskodawcy 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 wyniku analizy 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 analizie klinicznej

wnioskodawcy i wynika głównie z krótszego stosowania NAT. W przypadku zniesienia ograniczenia czasu stosowania NAT zastosowana analiza nie będzie miarodajna;

- wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniają ceny komparatorów pochodzące z Obwieszczenia Ministra Zdrowia, 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. Wyniki uwzględniające ceny komparatorów na podstawie danych refundacyjnych wnioskodawca przedstawił w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

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

Populacja SOT RRMS

W związku z brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności 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 RRMS

W związku z wykazaniem wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego

o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby), przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Oszacowania przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie, analogiczne jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej uwzględniającej pacjentów z SOT RRMS oraz RES RRMS oszacowano na 821 w I, 962 w II, 1 065 w III, 1 121 w IV oraz 1 158 osób w V roku refundacji.

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 [redacted] PLN, [redacted] PLN, [redacted] PLN, [redacted] PLN i [redacted] PLN, odpowiednio w I, II, III, IV i V roku refundacji. W przypadku nieuwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki płatnika publicznego wyniosą w poszczególnych latach refundacji odpowiednio 7,33 mln PLN, 12,03 mln PLN, 16,17 mln PLN, 18,48 mln PLN i 19,22 mln PLN.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ – różnice nie przekraczają 0,2%.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, która wykazała, że największy wpływ na wydatki płatnika publicznego mają następujące parametry: 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%).

W związku z zidentyfikowaniem niepewności oszacowań analizy wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono obliczenia własne, w ramach których rozważano następujące warianty (wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ):

- liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce – 80 osób, oszacowana na podstawie opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii oraz ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę (wartość maksymalna sugerowana przez jednego z ankietowanych ekspertów). Liczebność uwzględniona w analizie wnioskodawcy wynosi [redacted] osoby (średnia z trzech opinii eksperckich).

Odnotowano wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej 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.

Odnotowano wzrost wydatków płatnika względem analizy podstawowej 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%.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- oszacowanie udziałów FIN i komparatorów w poszczególnych wnioskowanych populacjach oparto na opiniach trzech ekspertów, które charakteryzowały się znaczną rozbieżnością. Można zatem wnioskować, że praktyka kliniczna w leczeniu SM w Polsce jest różnorodna, a eksperci, dokonując oszacowań parametrów, opierają się głównie na doświadczeniach

własnych. Zatem nie można wykluczyć, że średnia z opinii ekspertów istotnie odbiega od rzeczywistej praktyki klinicznej w leczeniu SM w zakresie szacowanych zmiennych;

- udziały dla BSC, IFN, GA i fumaran dimetylu (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. Zatem 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. Jak wykazała analiza wrażliwości przyjęcie wartości udziałów na podstawie danych refundacyjnych nieznacznie zwiększa inkrementalnie wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanej technologii;
- 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 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);
- wykluczenie z programu następuje w przypadku wystąpienie dwóch lub więcej rzutów w ciągu roku. Jednak PL dopuszcza także wykluczenie pacjenta w przypadku wystąpienia jednego ciężkiego rzutu. Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę nie odnaleziono danych umożliwiających modelowanie prawdopodobieństwa tego parametru.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni zwracają uwagę na ograniczenia czasowe (60 miesięcy) dotyczące stosowania leków w ramach programu lekowego (PL), uznając je za niezasadne, nie poparte wiedzą medyczną i postulują zniesienie tego ograniczenia. Przy czym uwagi ekspertów dotyczyły istniejącego, a nie wnioskowanego PL. Rada Przejrzystości w swoim Stanowisku dotyczącym przedmiotowego zakresu zlecenia uważa za zasadne rozważenie zniesienia ograniczenia czasu stosowania także innych leków w programie do 60-ciu miesięcy. Zatem, mając na uwadze powyższe, sugeruje się rozważenie ww. propozycji zmian, dotyczących zniesienia ograniczenia czasu stosowania leków w przedmiotowym PL.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Trulicity będzie polegać na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku o 1% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej, przy obejmowaniu refundacją leków, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej.

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności wyniosą ok. ████████ PLN z uwzględnieniem RSS oraz ok. 110,5 mln PLN bez RSS. Jest to kwota wystarczająca na pokrycie łącznych inkrementalnych wydatków płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do stosowania fingolimodu w populacji pacjentów z RRMS, w tym także rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) 2016 – Polska: wskazuje, 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. 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.
- Association of British Neurologists (ABN) 2015 – Wielka Brytania: 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. ABN sugeruje, 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. 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. 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;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015 – Wielka Brytania: 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;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013 – Kanada: wskazuje, że 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;

- Centre d'Esclerosi Multiple de Catalunya (CEM-Cat) 2011 – Hiszpania (Katalonia): rekomenduje zastosowanie natalizumabu lub fingolimodu w ramach I linii leczenia w przypadkach agresywnej choroby.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 10 rekomendacji dla fingolimodu:

- 9 pozytywnych:
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2017 – Walia: rekomenduje stosowanie FIN jako opcji w leczeniu pacjentów z szybko rozwijającym się RRMS pod warunkiem, że cena produktu nie jest wyższa niż przy uwzględnieniu PAS (ang. Patient Access Scheme) lub zastosowania PAS;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2016, 2011 – Francja: rekomenduje stosowanie FIN w zarejestrowanych wskazaniach; w uzasadnieniu zaleca się regularny monitoring chorych;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015, 2014, 2012 – Szkocja: rekomenduje stosowanie fingolimodu u chorych na RRMS po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 DMT (2015) oraz w populacji RES RRMS. SMC sugeruje zastosowanie PAS lub niższej ceny leku;
 - Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) 2014 – Nowa Zelandia: rekomenduje finansowanie fingolimodu w I linii leczenia pacjentów z RRMS z EDSS w przedziale 0-4. W uzasadnieniu zwrócono uwagę na wykazaną wyższość FIN nad placebo oraz ustną formę leku;
 - The Isle of Man Department of Health (IMDH) 2014 – Wyspa Man: rekomenduje stosowanie fingolimodu u chorych na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia IFN beta. IMDH sugeruje zastosowanie PAS;
 - National Health Service (NHS) 2013 – Wielka Brytania: rekomenduje stosowanie FIN u chorych na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia IFN beta. NHS wskazuje, że konieczny jest monitoring chorych w zakresie ryzyka wystąpienia przejściowej bradykardii i bloku serca po podaniu pierwszej dawki oraz monitoring układu krążenia chorych;
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2012 – Wielka Brytania: rekomenduje stosowanie FIN u pacjentów z RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia interferonem beta, jeśli zostanie zastosowany instrument dzielenia ryzyka PAS;
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2011 – Kanada: rekomenduje stosowanie FIN u pacjentów z RRMS w określonych przypadkach (brak odpowiedzi na cykl leczenia INF beta lub GA, przeciwwskazania do tych terapii, znaczące zwiększenie liczby zmian w obrazach T2 w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu i 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku. CADTH rekomenduje zaprzestanie leczenia FIN w sytuacjach: braku co najmniej 50% redukcji średniej rocznej częstości rzutów po dwóch latach leczenia w porównaniu do początkowej liczby rzutów choroby oraz wyniku powyżej 5 punktów w skali EDSS;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2011 – Australia: rekomenduje FIN u chorych na RRMS, u których wystąpiło 2 lub więcej rzutów choroby powodujących niesprawność w ciągu 2 poprzednich lat;
- 1 negatywną:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2011 – Irlandia: nie rekomenduje finansowania fingolimodu ze względu na wnioskowaną, zbyt wysoką cenę leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Gilenya jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych, brak danych dla Chorwacji). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Austrii refundacja odbywa się po wcześniejszym wyrażeniu zgody. Z kolei w Belgii, Hiszpanii, Luksemburgu i Portugalii refundacja ograniczona jest tylko do leczenia szpitalnego. Spośród krajów o zbliżonym do Polski PKB per capita fingolimod jest refundowany w 3 tj. na Węgrzech, Słowacji i w Portugalii. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Przedstawione dane nie zawierają szczegółowych informacji, czy refundacja dotyczy populacji SOT czy RES oraz, czy w przypadku populacji SOT istnieją ograniczenia czasowe dotyczące długości stosowania fingolimodu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.09.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4604.709.2017.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 140/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Gilenya (fingolimod) 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Gilenya (fingolimod) 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)”.
2. 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: 10.11.2017 r.