



Rekomendacja nr 59/2019

z dnia 29 lipca 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya,
fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps.,
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)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia 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 (ICD-10 G 35)”.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fingolimodu (FIN) oparto na jednym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy TRANSFORMS, porównujące fingolimod (FIN) z interferonem (IFN) beta-1a. Wyniki analizy skuteczności wskazują na statystycznie istotną różnicę na korzyść FIN w subpopulacji [redacted] w zakresie punktów końcowych dotyczących rocznej częstości występowania rzutów (ARR), liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, zmniejszenia redukcji objętości mózgu po 12 tygodniach obserwacji oraz w subpopulacji [redacted] w zakresie liczby nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych.

W badaniu TRANSFORMS wzrost aktywności ALAT występował istotnie statystycznie częściej w grupie FIN, niż w grupie IFN. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Gilenya do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych należy: grypa, ból głowy, kaszel, ból pleców, biegunka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: ALT, GGT, AST.

Należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami związanymi z brakiem badań bezpośrednio porównujących FIN z pozostałymi wskazanymi komparatorami: pegylowanym interferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru



i teryflunomidem, które aktualnie są finansowane w ramach programu lekowego B.29. Należy również podkreślić, że nie przedstawiono badań odnoszących się do porównania FIN

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie FIN w miejsce INF jest

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że finansowanie wnioskowanej technologii może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatków płatnika publicznego na poziomie od oraz na poziomie od w poszczególnych latach analizy przy czym należy mieć na uwadze niepewność związaną z liczebnością populacji uwzględnioną w obliczeniach (wnioskodawca nie uwzględnił w analizie wszystkich subpopulacji chorych z RRMS, które obejmuje proponowany program lekowy).

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

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny 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)”. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM; ang. *multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłym, demielinizującym 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-remitting 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.).

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.

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 rekomenduje się także natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi w ocenianym wskazaniu są: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, rytuksymab, alemtuzumab.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 27 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 50) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- alemtuzumabum, dimethylis fumaras, glatirameri acetat, interferonum beta-1a, interferonum beta-1b, peginterferonum beta-1a oraz teriflunomidum – w ramach programu lekowego B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”;
- 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 wskazał: interferon beta, pegylowany interferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid. Jednak w swoich analizach wnioskodawca uwzględnił jedynie porównanie fingolimodu z interferonem beta-1a.

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 wiązać 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 następujących grupach pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych:

- pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg lub,
- pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

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

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.

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy TRANSFORMS (Cohen 2010, Cohen 2013, Khatri 2014, Havrdova 2011), porównujące fingolimod (FIN) z interferonem (IFN) beta-1a. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy (faza RCT), do 54-96 miesięcy (faza przedłużona, odpowiednio publikacje: Cohen 2016, Cree 2017). Liczba pacjentów wynosiła – grupa FIN 0,5 mg: 431; grupa FIN 1,25mg: 426; grupa IFN beta-1a: 435.

Badanie TRANSFORMS porównywano grupę przyjmującą FIN w dawce 0,5 mg/dzień oraz grupę INF 1-beta, przyjmującą 30 µg/na tydzień dla subpopulacji:

Ponadto przedstawiono wyniki badania rejestracyjnego D2311 (PARADIGMS),

Badanie D2311 (PARADIGMS) było podwójnie zaślepionym, podwójnie pozorowanym badaniem kontrolowanym aktywnym leczeniem, o elastycznym czasie trwania nieprzekraczającym 24 miesięcy, w którym uczestniczyło 215 pacjentów w wieku od 10 do 18 lat (107 leczonych fingolimodem, podawanego raz na dobę w dawkach 0,25 mg lub 0,5 mg, 108 leczonych interferonem beta-1a w dawce 30 µg we wstrzyknięciach domięśniowych raz na tydzień).

Ryzyko błędu wg Cochrane badania TRANSFORMS oraz badania D2311 zostało ocenione jako niskie, z wyjątkiem parametru dotyczącego metody randomizacji oraz utajnienia kodu randomizacji, dla których ocena ryzyka błędu była niemożliwa do określenia.

Do oceny skuteczności w badaniu TRANSFORMS wykorzystano punkty końcowe dotyczące progresji niesprawności i przebiegu choroby:

- ARR - roczna częstość rzutów (ang. *annualised relapse rate*) definiowana jako liczba potwierdzonych rzutów choroby w czasie 12 miesięcy. Rzut choroby definiowano jako wystąpienie nowych objawów neurologicznych, pogorszenie w już stwierdzonych lub ponowne ich wystąpienie w czasie 30 dni od poprzedniego rzutu choroby, trwające co najmniej 24 godziny bez gorączki lub zakażenia, z towarzyszącym wzrostem $\geq 0,5$ pkt. lub wzrostem o co najmniej 1 punkt w dwóch układach czynnościowych lub o co najmniej 2 punkty w jednym układzie czynnościowym (z wykluczeniem zmian w obrębie jelit lub pęcherza moczowego i funkcji poznawczych);
- Progresja choroby – definiowana jako brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie $\geq 1,0$ pkt. Postęp niesprawności definiowano jako: wzrost o co najmniej 1,0 pkt w skali $\geq 1,0$ jeśli początkowy $\leq 5,5$ pkt lub wzrost o co najmniej 0,5 pkt w skali $\geq 5,5$ jeśli początkowy $\leq 5,5$ pkt.
- Zmiany w obrazie MRI - wystąpienie zmian w zakresie ognisk demielinizacyjnych lub w objętości mózgu zostało uznane za związane z postępowaniem choroby;

Do oceny powyższych punktów wykorzystano następujące skale i testy:

- EDSS – rozszerzona skala niewydolności ruchowej Kurtzkiego (skala EDSS z ang. *Expanded Disability Status Scale*). Skala opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Te obserwacje są oceniane w skali od 1 do 9 odpowiednio w każdym układzie czynnościowym. Im wyższy stopień w skali, tym większy stopień niepełnosprawności pacjenta. W przypadku, gdy stan chorego zostanie oceniony na 5 jest on w stanie przejść bez pomocy lub odpoczynku około 200 metrów. Natomiast pacjent, który otrzyma 8 punktów w skali EDSS porusza się jedynie na wózku.
- T25FW – test szybkości marszu na dystansie 25 stóp w celu oceny sprawności kończyn dolnych; malejący wynik oznacza poprawę;
- 9HPT – test 9 kołków i 9 otworów w celu oceny sprawności manualnej; malejący wynik oznacza poprawę.

Skuteczność kliniczna

Badanie TRANSFORMS

Zgodnie z wynikami badania TRANSFORMS dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy różnica w rocznej częstości występowania rzutów była istotna statystycznie na korzyść FIN jedynie dla subpopulacji [redacted] (grupa 2a – FIN: 0,20 vs. IFN: 0,51; grupa 2b – FIN: 0,25 vs. IFN: 0,51), natomiast dla grupy [redacted] nie odnotowano różnic.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla oceny postępu niesprawności, potwierdzonej po 3 miesiącach (94,3% vs. 90,7% dla subpopulacji [redacted] oraz 100% vs. 86,7% dla subpopulacji [redacted]).

Ocena zmiany w obrazie MRI poprzez oszacowanie liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmacnieniu Gd wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść FIN dla grupy 2b w subpopulacji [redacted] (grupa 2b – FIN: 0,32 vs. IFN: 0,82). Nie odnotowano różnic dla grupy 2a w subpopulacji [redacted] oraz dla subpopulacji [redacted].

Oszacowana liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych była niższa w grupie FIN w porównaniu z grupą IFN beta-1a i.m., jednak różnice między grupami były istotne statystycznie tylko dla subpopulacji [redacted] (FIN:1,87 vs. IFN: 5,24).

Redukcja objętości mózgu po 12 tygodniach obserwacji była mniejsza w grupie FIN względem IFN, ale istotność statystyczną na korzyść badanej interwencji odnotowano tylko dla subpopulacji [redacted] (grupa 2a – FIN: -0,29% vs. IFN: -0,42%; grupa 2b – FIN: -0,30% vs. IFN: -0,81%).

Badanie D2311

Wyniki badania D2311 wykazały statystycznie istotne różnice (w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące) na korzyść FIN względem IFN w zakresie:

- rocznego wskaźnika rzutów – bezwzględna różnica między grupami wynosiła 0,55 rzutu (FIN: 0,12 vs. IFN: 0,67); ryzyko względne wynosiło RR=0,18 95%CI (0,11–0,30);
- roczny wskaźnik liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych – bezwzględna różnica między grupami wynosiła 4,88 zmian (FIN: 4,39 vs. IFN: 9,27); ryzyko względne wynosiło RR=0,47 95%CI (0,36–0,62);
- odsetek pacjentów wolnych od nawrotu - bezwzględna różnica między grupami wynosiła 46,9 (FIN: 85,7% vs. IFN: 38,8%)
- liczba zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmacnieniu po podaniu gadolinu na jedno badanie – FIN: 0,44 vs. IFN: 1,28; ryzyko względne wynosiło RR=0,34 95%CI (0,22–0,54);

- roczny wskaźnik atrofii mózgu od stanu wyjściowego do 24 miesiąca – FIN:-0,48 vs. INF:-0,80.

Bezpieczeństwo

Badanie TRANSFORMS

W badaniu TRANSFORMS nie odnotowano żadnych zgonów.

W wyniku badania dla populacji [] dla okresu obserwacji 12 miesięcy stwierdzono znamienne statystycznie różnice na korzyść FIN w porównaniu do IFN w zakresie:

- zdarzenia niepożądane ogółem – mniejsza o 44% szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR (ang. *odds ratio*, iloraz szans)=0,56 (95%CI: 0,36; 0,87);
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
 - mniejsza o 70% szansa wystąpienia bólów mięśni w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR=0,30 (95%CI: 0,16; 0,55);
 - mniejsza o 51% szansa wystąpienia bólów stawów w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR=0,49 (95%CI: 0,24; 0,99);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
 - mniejsza o 94% szansa wystąpienia objawów grypopodobnych w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR=0,06 (95%CI: 0,04; 0,11);
 - mniejsza o 80% szansa wystąpienia gorączki w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR=0,20 (95%CI: 0,12; 0,34);

W badaniu TRANSFORMS odnotowano istotnie statystycznie różnice na niekorzyść FIN w porównaniu z IFN w zakresie wzrostu aktywności ALAT – prawie 4-krotnie wyższa szansa wzrostu aktywności ALAT w grupie FIN względem INF – OR=3,69 (95%CI: 1,66; 8,20).

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa na szerszej grupie chorych - uprzednio nieleczonych chorych w populacji ogólnej RRMS (I linia leczenia) wykazała istotnie statystycznie różnice na korzyść FIN w porównaniu do IFN w zakresie:

- zdarzenia niepożądane ogółem – mniejsza o 67% szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR=0,33 (95%CI: 0,16; 0,67);
- bóle mięśni - mniejsza o 66% szansa wystąpienia bólów mięśni w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR=0,34 (95%CI: 0,14; 0,84);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
 - mniejsza o 94% szansa wystąpienia objawów grypopodobnych w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR=0,06 (95%CI: 0,03; 0,13);
 - mniejsza o 88% szansa wystąpienia gorączki w grupie FIN w porównaniu do IFN – OR=0,12 (95%CI: 0,05; 0,29);

Ponadto wzrost aktywności ALAT występował istotnie statystycznie częściej w grupie FIN niż w grupie IFN (FIN: 9,3% vs. IFN: 2,2%) - prawie 5-krotnie wyższa szansa wzrostu aktywności ALAT w grupie FIN względem INF – OR=4,58 (95%CI: 1,51; 13,90).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych punktów końcowych (ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze; nowotwory; ciężkie zaburzenia serca; ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; ciężkie zaburzenia żołądka i jelit; zakażenia i zarażenia pasożytnicze; zaburzenia psychiczne; zaburzenia serca; zaburzenia układu nerwowego; zaburzenia oka; zaburzenia naczyniowe; zaburzenia układu

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia nerek i dróg moczowych).

Badanie D2311

W badaniu D2311 zdarzenia niepożądane, z wyjątkiem nawrotów stwardnienia rozsianego, wystąpiły u 88,8% pacjentów, którzy otrzymali fingolimod i 95,3% pacjentów, którzy otrzymali interferon beta-1a.

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18 pacjentów (16,8%) w grupie fingolimodu i obejmowały drgawki (u 4 pacjentów), zakażenie (u 4 pacjentów) i leukopenię (u 2 pacjentów). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7 pacjentów (6,5%) w grupie interferonu beta-1a i obejmowały zakażenie (u 2 pacjentów) i częstoskurcz nadkomorowy (u 1 pacjenta).

Dodatkowe informacje

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.

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.

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 produktu leczniczego Gilenya:

- FDA – w dokumencie z 2018 roku zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych: bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy, zakażenia, PML, obrzęk płamki, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, zaburzenia w obrębie układu oddechowego, uszkodzenie wątroby, uszkodzenie płodu, wpływ na ciśnienie krwi, nowotwory skóry, wpływ na układ odpornościowy, reakcje nadwrażliwości;
- URPL:

- w dokumencie z 2017 roku zawarto informację, że stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, w tym polimorficznej arytmii komorowej;
- w dokumencie z 2015 roku zwracano uwagę na ryzyko związane z działaniem fingolimodu na układ immunologiczny. Informacje zawierały zalecenia odnoszące się do działań niepożądanych, tj. rak podstawnokomórkowy, PML oraz inne zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, a także konieczności kontynuacji przeprowadzania pełnego badania krwi u chorych;
- w dokumencie z 2013 roku informowano, że stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu fagocytarnego. Jest to rzadki i potencjalnie zagrażający życiu zespół nadmiernie wyrażonej reakcji zapalnej, występujący w przebiegu zakażeń pierwotnych lub reaktywacji zakażeń wirusowych, nowotworów złośliwych, niedoborów odporności i chorób autoimmunologicznych;
- w dokumentach z 2012 roku zamieszczono zalecenia, dotyczące monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego w czasie rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Gilenya u chorych na RRMS;
- EMA (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*):
 - w dokumencie z 2018 roku zwrócono uwagę na konieczność monitorowania w ramach PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) przypadków chłoniaków z komórek T oraz zmian demielinizacyjnych imitujących guz mózgu (TDL, ang. *tumefactive demyelinating lesions*);
 - w dokumencie z października 2017 roku zalecono uwzględnienie w ChPL współistniejących zaburzeń serca jako przeciwwskazania do stosowania fingolimodu oraz dodanie informacji na temat jego działania immunosupresyjnego. Ponadto podkreślono konieczność skierowania chorego do specjalisty z zakresu chorób zakaźnych w przypadku wystąpienia u niego zakażenia, a także pouczenia chorych o zalecanym unikaniu ekspozycji na światło słoneczne bez ochrony skóry, niestosowaniu wraz z leczeniem fototerapii promieniowaniem ultrafioletowym B lub fotochemioterapii PUVA. Opisano również przypadki wystąpienia raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla;
 - w dokumencie z września 2017 roku zwrócono uwagę na ryzyko nawrotu aktywności choroby po przerywaniu leczenia fingolimodem;
 - w dokumentach z 2015 r. 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.

Odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zawierającego fingolimod na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) oraz w bazie ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków).

Komunikat WHO UMC dotyczył odnotowanych w latach 2002-2019 działań niepożądanych (ADRs, ang. *adverse drug reactions*). Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego (25 603), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (22 322) oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (19 318).

Dodatkowo przedstawiono dane z bazy ADRReports na podstawie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania FIN w analizowanej populacji chorych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (5 144), zaburzeń układu nerwowego (5 064), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3 780) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (3 201).

Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo do analizy włączono przedłużenie badania TRANSFORMS, na podstawie którego przeprowadzono ocenę stosowania FIN w okresie obserwacji wynoszącym 54 miesiące (publikacja Cohen 2016) oraz okresu obserwacji wynoszącym 96 miesięcy (poster konferencyjny Cree 2017). Analizie poddano wyłącznie grupę chorych otrzymujących FIN w dawce 0,5 mg przez cały okres trwania badania.

Roczną częstość rzutów w ww. próbie definiowano jako liczbę potwierdzonych rzutów choroby w czasie. Rzut choroby definiowano jako wystąpienie nowych objawów neurologicznych, pogorszenie w już stwierdzonych lub ponowne ich wystąpienie trwające co najmniej 24 godziny bez gorączki (<37,5 stopni Celcjusza) lub zakażenia.

Po 54 miesiącach współczynnik rocznej częstości rzutów ARR wynosił 0,16 rzutów/rok. Postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*, rozszerzona skala niewydolności ruchowej) raportowano u 17% chorych. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd wynosiła 0,3, a liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych wynosiła 0,9.

Po 96 miesiącach obserwacji potwierdzoną poprawę sprawności na podstawie EDSS stwierdzono u 37% chorych, a rozszerzoną potwierdzoną poprawę sprawności na podstawie EDSS, 9-HPT lub T25FWT u 52% chorych.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- brak badań bezpośrednio porównujących FIN z pozostałymi wskazanymi komparatorami: pegylowanym interferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem;
- [redacted];
- znaczna część wyników badania TRANSFORMS została odczytana z wykresów, w związku z czym istnieje ryzyko związane z brakiem precyzji w odczytywanych wynikach;
- odstąpiono od porównań pośrednich dla komparatorów dla których nie odnaleziono badań bezpośrednich (pegylowany interferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid). Założono, że wszystkie możliwe technologie lekowe dostępne w aktualnym programie lekowym B.29 charakteryzują się tą samą skutecznością, jednak nie przedstawiono badań potwierdzających to założenie;
- faza randomizowana w badaniu klinicznym TRANSFORMS obejmowała okres jednego roku natomiast czas leczenia w programie lekowym może być znacząco dłuższy [redacted]

[redacted] Przedstawiono również wyniki z przedłużonej fazy badania TRANSFORMS jednak cechują się one niższą wiarygodnością i nie odnoszą się do relatywnej efektywności FIN względem komparatorów;

Na niepewność wnioskowania w oparciu o przedstawione wyniki wpływają również:

- w badaniu TRANSFORMS populacja [REDACTED] stanowiła jedynie około 6,5% pacjentów, co wpływa na małą liczebność próby i ogranicza możliwość uogólniania wniosków wysnutych na podstawie wyników uzyskanych w tej grupie;
- w ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono szerszą populację i przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej chorych na RRMS w I linii leczenia. W przypadku części wyników przedstawiono dane dla subpopulacji [REDACTED], przy czym należy wziąć pod uwagę, że około 45% chorych w badaniu nie przyjmowała wcześniej leczenia przeciw RRMS, dlatego też wyniki oceny bezpieczeństwa dla wskazania [REDACTED] należy traktować z ostrożnością. Nie przedstawiono natomiast wyodrębnionych wyników dla subpopulacji [REDACTED] która jednakże zawierała się w populacji ogólnej badania (choć jej liczebność była niska jak wskazano powyżej);
- uwzględnienie w ramach oceny skuteczności ARR - wskaźnik ten jest często uwzględniany jako miara wyniku w badaniach klinicznych dotyczących SM, ponieważ jest łatwy do określenia ilościowego, a z zapobiegania nawrotom wynika bezpośrednia korzyść dla pacjentów. Chociaż EMA w wytycznych dotyczących badań klinicznych produktów medycznych stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego określiła ARR jako pierwszorzędowy punkt końcowy (Cook 1997)¹, to jednak nowsze doniesienia poddają w wątpliwość jego bezkrytyczne akceptowanie. Zgodnie z wnioskami autorów publikacji Lavery 2014² prawdopodobieństwo nawrotów nie jest stałą funkcją w czasie. Pacjenci są zwykle włączani do próby w momencie rozpoznania SM, gdy prawdopodobieństwo nawrotów jest wysokie, a wraz z upływem czasu prawdopodobieństwo to maleje z powodu regresji do średniego zjawiska. Ponadto nawroty mogą być rozdzielone o kilka lat przez okres remisji, co może być bardzo czasochłonne i kosztowne w badaniu klinicznym. Autorzy publikacji Sormani 2013³ ustalili, że aby mieć wystarczającą moc do wykrycia znacznego zmniejszenia nawrotów, badanie kliniczne musi trwać co najmniej 1 rok (jak w analizowanym przypadku – faza randomizowana badania TRANSFORMS), ale ten pomiar może być mniej znaczący niż spojrzenie na całkowitą liczbę nawrotów w dłuższym okresie czasu. Sugerują również, że ze względu na niskie wskaźniki nawrotów odnotowane w ostatnich badaniach dot. RRMS, wielkość próby wymagana do nowych badań może nie być wykonalna (Sormani 2013, Inusah 2010⁴);
- jak wskazuje wnioskodawca, część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie danych z materiałów konferencyjnych oraz analiz *post-hoc*, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na specyficzną wąską populację docelową zdefiniowaną w analizie na potrzeby dostosowania się do obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce.

¹ Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., „Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions”, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126 (5): 376-80

² Amy M. Lavery,1 Leonard H. Verhey,2 and Amy T. Waldman, „Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials” *Multiple Sclerosis International*, Volume 2014, Article ID 262350, 13 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/262350>

³ M. P. Sormani, A. Signori, P. Siri, and N. DeStefano, “Time to first relapse as an endpoint in multiple sclerosis clinical trials,” *Multiple Sclerosis*, vol. 19, pp. 466–474, 2013.

⁴ S. Inusah, M. P. Sormani, S. S. Cofield et al., “Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis,” *Multiple Sclerosis*, vol. 16, no. 12, pp. 1414–1421, 2010.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS – *risk sharing scheme*).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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 139 953 zł (3 x 46 651 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.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy użyteczności kosztów, z perspektywy płatnika publicznego, odpowiadającej perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy). Przyjęto 29-letni horyzont czasowy. Założono, że leczenie interferonem beta-1a (INF) zostanie zastąpione przez leczenie fingolimodem (FIN).

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty leków stosowanych w programach B.29 i B.46, koszty leczenia objawowego (BSC), leczenia postępującej postaci choroby, podania i przepisania leku, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia rzutu choroby.

Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Wyniki podstawowej analizy ekonomicznej wskazują, że:

- stosowanie FIN w porównaniu z INF w populacji [redacted] generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie [redacted]
- stosowanie FIN w porównaniu z INF w populacji [redacted] generuje inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) na poziomie [redacted]

Wartości ICUR dla porównania FIN vs. INF [redacted]

Cena progowa została wyliczona w dwóch wariantach – stałym i elastycznym. Wynika to z faktu, że FIN pojawia się też w ramieniu komparatora jako późniejsza linia leczenia. Koszty FIN w ramieniu komparatora można traktować jak wynikające z szukanej ceny progowej albo stałe (wtedy zmianie ulega tylko koszt FIN w ramieniu interwencji). Wartość ceny zbytu netto dla opakowania Gilenya, przy których koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest równy założonemu progowi opłacalności (139 953 zł), wynosi:

- w populacji [redacted]

- w populacji [redacted]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazują, że w [redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazują [redacted]

[redacted] przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 139 953 PLN/QALY.

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:

- kluczowym ograniczeniem wiarygodności wyników jest brak badań klinicznych porównujących FIN z komparatorem w czasie dłuższym niż 12 miesięcy (faza przedłużona do 54-96 miesięcy) (czego dotyczy wniosek refundacyjny). Zatem cała analiza ekonomiczna opiera się na estymacji danych z badania z krótszym okresem obserwacji;
- w przypadku populacji RES RRMS dla porównania FIN vs INF – większość danych klinicznych pochodzi z badania TRANSFORMS, w którym populacja RES RRMS stanowiła jedynie około 6,5% pacjentów. Brak danych klinicznych wysokiej jakości ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników;
- 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.

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 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)

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

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego pozwalającego na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad obecnie dostępnym leczeniem standardowym 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 ramach programu lekowego Programie lekowym B.46 - Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35 [redacted]) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego więc nie przedstawiano ich w analizach. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. [redacted]

Liczebność populacji docelowej uwzględniającej pacjentów [redacted] oszacowano na [redacted] w I roku refundacji [redacted] w II roku refundacji oraz pacjentów z [redacted] na [redacted] w I roku refundacji, [redacted] w II roku refundacji. Refundacja preparatu Gilenya w ramach zaproponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego wiązać się będzie ze zwiększeniem liczebności pacjentów w subpopulacji [redacted] w I roku refundacji oraz o [redacted] w II roku refundacji. W subpopulacji [redacted] nastąpi wzrost w liczebności pacjentów leczonych Gileną o [redacted] w I roku refundacji i o [redacted] w II roku refundacji.

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ będzie wiązało się z inkrementalnymi kosztami w wysokości:

- w populacji [redacted]
 - o z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] PLN (min. [redacted] PLN; max. [redacted] PLN) w I roku refundacji;
 - [redacted] PLN (min. [redacted] PLN; max. [redacted] PLN) w II roku refundacji;
 - o bez uwzględnienia RSS:
 - [redacted] PLN (min. [redacted] PLN; max. [redacted] PLN) w I roku refundacji;
 - [redacted] PLN (min. [redacted] PLN; max. [redacted] PLN) w II roku refundacji;
- w populacji [redacted]
 - o z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] PLN (min. [redacted] PLN; max. [redacted] PLN) w I roku refundacji;
 - [redacted] PLN (min. [redacted] PLN; max. [redacted] PLN) w II roku refundacji;
 - o bez uwzględnienia RSS:
 - [redacted] PLN (min. [redacted] PLN; max. [redacted] PLN) w I roku refundacji;
 - [redacted] PLN (min. [redacted] PLN; max. [redacted] PLN) w II roku refundacji;

[REDAKTOWANE]

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, która wykazała, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

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

oszacowania populacji docelowej, które nie obejmowało wszystkich subpopulacji; Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dotyczących liczebności subpopulacji wymienionych w pkt. 1.5 – 1.6; 1.8 proponowanego programu lekowego; analogicznie wnioskodawca nie przedstawił [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- w aktualizowanych analizach wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ [REDAKTOWANE]) Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać leki stosowane w programach lekowych. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem ewentualnych RSS, ale także wyników przetargów przeprowadzanych przez świadczeniodawców.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

Zatem, mając na uwadze powyższe, sugeruje się rozważenie ww. propozycji zmian.

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

[Redacted text block]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych odnoszących się do stosowania fingolimodu w populacji pacjentów z RRMS, w tym także rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego:

- American Academy of Neurology (AAN) 2018 – fingolimod jest zalecany w populacji chorych na RRMS. W przypadku chorych, którzy zmieniają terapię z natalizumabu na fingolimod powinni rozpocząć ją w ciągu 8-12 tyg. po zakończeniu przyjmowania natalizumabu, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu aktywności choroby. Jeżeli u pacjenta z stwardnieniem rozsianym leczonego DMT rozwinie się choroba nowotworowa, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy, zwłaszcza u chorych dotychczas leczonych za pomocą: azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, fingolimodu, teriflunomidu alemtuzumabu lub fumaranu dimetylu. Pacjenci z stwardnieniem rozsianym, u których wystąpiły poważne infekcje powiązane z stosowanym lekiem z grupy DMT, powinni zmienić leczenie na inny DMT;
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS/EAN) 2018 (Europa) - w przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniami MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. W wytycznych wymieniono alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2018 (Wielka Brytania) - fingolimod jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których mimo terapii IFN beta wykazano utrzymującą się lub większą liczbę rzutów lub cięższy przebieg rzutów w porównaniu z poprzednim rokiem. W przypadku chorych, którzy rozpoczęli terapię fingolimodem przed publikacją wytycznych i nie spełniają powyższych kryteriów, zaleca się kontynuowanie leczenia do momentu, w którym chory i jego lekarz prowadzący podejmą decyzję o zakończeniu tej terapii;
- National Health Service (NHS) 2017 - fingolimod (obok daklizumabu i alemtuzumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których utrzymuje się aktywność choroby (kliniczne lub radiologiczne zmiany związane z rzutami) pomimo leczenia IFN, GA, FD lub TER;
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) 2016 (Polska) - 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) - leki modyfikujące przebieg choroby stosowane w RRMS należy podzielić 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;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013 (Kanada) - 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:
- 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;
- 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;

- 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 28 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Spośród krajów o zbliżonym do Polski PKB *per capita* fingolimod jest refundowany w 3 tj. na Węgrzech, Słowacji i w Portugalii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4604.3402.2018.13.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 2019 r., poz. 784), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Gilenya (fingolimodum) 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Gilenya (fingolimodum) 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)”

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.4351.18.2019; data ukończenia: 18.07.2019 r.