



BP.4320.18.2019.AZ

Warszawa, dnia 27 listopada 2019 r.

Sz. P.

Maciej Milkowski

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Dotyczy: przygotowanie opinii Prezesa Agencji w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych: B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)

W odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem o znak: PLR.4604.946.2019.PB z dnia 27 sierpnia 2019 r. na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowych opisach programów lekowych B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią Prezesa AOTMiT w przedmiotowej sprawie, a w załączeniu przekazuję pozostałe dokumenty na nośniku elektronicznym.

Proponowane zmiany w przedmiotowych programach lekowych (PL) odnoszą się do modyfikacji zapisów dotyczących kryteriów kwalifikacji, kryteriów wyłączenia, określenia czasu leczenia, kryteriów przedłużenia leczenia, badań przy kwalifikacji do leczenia oraz



monitorowania leczenia. Przedmiotowe zmiany polegają w głównej mierze na uproszczeniu szczegółowych zapisów dotyczących określania ciężkości rzutów (na podstawie rozszerzonej skali niewydolności ruchowej, ang. *Expanded Disability Status Scale* EDSS) i liczby zmian warunkujących leczenie w ramach programów (w oparciu o zmiany w sekwencji T2). Propozycje zmian są także związane z wprowadzeniem do programów lekowych odniesienia do Charakterystyk Produktów Lekowych poszczególnych leków, szczególnie w zakresie przeciwwskazań do leczenia.

Ponadto zmiany w analizowanych programach lekowych polegają na przeniesieniu alemtuzumabu z PL B.29. do PL B.46. i wprowadzeniu zapisów dotyczących terapii alemtuzumabem w PL B.46.

W przypadku PL B.46. proponowane zmiany dotyczą w szczególności:

- dla leczenia fingolimodem
 - ✓ w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia:
 - obniżenia wieku kwalifikacji do programu z 18 do 12 roku życia;
 - wprowadzenia zapisu o konieczności spełniania aktualnych kryteriów diagnostycznych McDonalda rozpoznania rzutowo-reemisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w miejsce zapisu wskazującego na konkretny rok publikacji kryteriów diagnostycznych McDonalda (dotychczas 2010 r.);
 - uproszczenia zapisów włączenia do programu pacjentów z nieskutecznością leczenia pierwszej linii, usunięcia szczegółowego opisu charakteryzującego ciężkość rzutu/rzutów na podstawie skali EDSS, scharakteryzowania liczby nowych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI);
 - dodania zapisu umożliwiającego kwalifikację do programu pacjentów uprzednio leczonych fingolimodem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji do leczenia;
 - ✓ w zakresie kryteriów wyłączenia z programu:

- uproszczenia zapisów dotyczących kryteriów wyłączenia z programu poprzez odwołanie się do zapisów ChPL oraz uproszczenia zapisów dotyczących warunków rozpoznania nieskuteczności leczenia;
- ✓ w zakresie określenia czasu leczenia:
 - uproszczenia zapisów dotyczących oceny braku skuteczności leczenia uzasadniającego zmianę lub przerwanie leczenia;
- ✓ w zakresie kryteriów przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:
 - uproszczenia zapisów dotyczących kryteriów przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy. Warunkiem kontynuacji leczenia w programie jest niespełnianie kryteriów wyłączenia oraz kryteriów nieskuteczności;
 - dodania zapisu wskazującego, że leczenie powinno być stosowane gdy osiągnięta jest skuteczność kliniczna i nie występują kryteria wyłączenia z programu. Ponadto wprowadzono zapis o braku konieczności ponownej kwalifikacji do programu po ukończeniu 18 r.ż.;
- ✓ w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia:
 - zmiany zapisu dotyczącego uznawania badania MRI za aktualne z 60 do 90 dni przed włączeniem do programu oraz wprowadzenia konieczności oceny: stanu neurologicznego z wykorzystaniem skali EDSS, badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby i nerek, a także określenie rodzaju testu ciążowego wykonywanego przed włączeniem do programu (tj. test ciążowy z moczu);
- ✓ w zakresie monitorowania leczenia:
 - określenia konieczności przeprowadzenia badania neurologicznego z oceną EDSS co 3 miesiące oraz pozostawienia do decyzji lekarza konieczności podania kontrastu podczas corocznego badania MRI;
- dla leczenia natalizumabem
 - ✓ w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia:
 - dodania zapisu o braku przeciwwskazań do leczenia natalizumabem wskazanych w ChPL;

- wprowadzenia zapisu o konieczności spełniania aktualnych kryteriów diagnostycznych McDonalda rozpoznania rzutowo-reemisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w miejsce zapisu wskazującego na konkretny rok publikacji kryteriów diagnostycznych McDonalda (dotychczas 2010 r.);
- uproszczenia zapisów włączenia do programu pacjentów z nieskutecznością leczenia pierwszej linii poprzez usunięcie szczegółowego opisu charakteryzującego ciężkość rzutu/rzutów na podstawie skali EDSS i usunięcie szczegółowego scharakteryzowania nowych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego;
- dodania zapisu umożliwiającego kwalifikację do programu pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji do leczenia;
- ✓ w zakresie kryteriów wyłączenia z programu:
 - uproszczenia zapisów dotyczących wyłączenia z programu, poprzez odwołanie się do zapisów ChPL w miejsce szczegółowych zapisów oraz uproszczenia zapisów dotyczących określenia nieskuteczności leczenia;
- ✓ w zakresie kryteriów przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy:
 - uproszczenia zapisów dotyczących kryteriów przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy. Warunkiem kontynuacji leczenia w programie jest niespełnianie kryteriów wyłączenia oraz kryteriów nieskuteczności;
 - dodania zapisu wskazującego, że leczenie powinno być stosowane gdy osiągnięta jest skuteczność kliniczna i nie występują kryteria wyłączenia z programu. Ponadto wprowadzono zapis o braku konieczności ponownej kwalifikacji do programu po ukończeniu 18 r.ż.:
- ✓ w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia:
 - zmiany zapisu dotyczącego uznawania badania MRI za aktualne z 60 do 90 dni przed włączeniem do programu;

- wprowadzenia zapisu, że inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w ramach krótkotrwałej hospitalizacji lub w poradni przyszpitalnej. Sposób monitorowania pacjenta powinien być zgodny z ChPL;
- ✓ w zakresie monitorowania leczenia:
 - określenia konieczności przeprowadzenia badania neurologicznego z oceną EDSS co 3 miesiące, częstości monitorowania morfologii krwi, funkcji nerek i wątroby oraz pozostawienie do decyzji lekarza konieczności podania kontrastu podczas corocznego badania MRI;
- dla leczenia alemtuzumabem
 - ✓ w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia:
 - dodania zapisu o braku przeciwwskazań do leczenia alemtuzumabem wskazanych w ChPL;
 - wprowadzenia zapisu o konieczności spełniania aktualnych kryteriów diagnostycznych McDonalda rozpoznania rzutowo-reemisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w miejsce zapisu wskazującego na konkretny rok publikacji kryteriów diagnostycznych McDonalda;
 - dodania zapisu zapisów o możliwości zmiany alemtuzumabu na inny lek w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego lub w przypadku nieskuteczności leczenia oraz kwalifikowaniu do programu pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pod warunkiem spełniania kryteriów kwalifikacji do leczenia;
 - ✓ w zakresie kryteriów wyłączenia z programu:
 - uproszczenia zapisów dotyczących wyłączenia z programu, poprzez odwołanie się do zapisów ChPL w miejsce szczegółowych zapisów oraz uproszczenia zapisów dotyczących określenia nieskuteczności leczenia;
 - ✓ w zakresie określenia czasu leczenia w programie:
 - wprowadzenia zapisów dotyczących oceny braku skuteczności leczenia uzasadniającego zmianę lub przerwanie leczenia;

- ✓ w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia:
 - zmiany zapisu dotyczącego uznawania badania MRI za aktualne z 60 do 90 dni przed włączeniem do programu;
 - uproszczenia zapisów dotyczących badań przy kwalifikacji (brak konieczności wykonywania oceny funkcji tarczycy, prążków oligoklonalnych);
 - doprecyzowania rodzaju wykonywanego testu ciężowego;
 - wskazania konieczności zapoznania pacjentów z materiałami edukacyjnymi w ramach „planu zarządzania ryzykiem”;
 - wprowadzenia zapisu, że inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w ramach krótkotrwałej hospitalizacji lub w poradni przyszpitalnej. Sposób monitorowania pacjenta powinien być zgodny z ChPL.
- ✓ w zakresie monitorowania leczenia:
 - określenia konieczności przeprowadzenia badania neurologicznego z oceną EDSS co 3 miesiące, częstości badania ogólnego moczu, TSH, badania w kierunku HIV, HBV i HCV.

W przypadku PL B.29. proponowane zmiany dla leczenia intereferonem beta, octanem glatimeru, fumaranem dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunoidem dotyczą w szczególności:

- ✓ w zakresie kryteriów kwalifikacji do leczenia:
 - uproszczenia zapisów dotyczących stanu neurologicznego przy kwalifikacji;
 - usunięcia zapisu dotyczącego wymogu pisemnej deklaracji współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki;
 - dopuszczenia stosowania leków u pacjentów uprzednio leczonych przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem spełniania kryteriów włączenia;
 - dopuszczenia zmiany leków pierwszej linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych albo jeżeli w opinii lekarza prowadzącego

terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta albo w przypadku częściowej nieskuteczności;

- ✓ w zakresie kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu:
 - zastąpienia szczegółowych zapisów odniesieniem do przeciwwskazań zawartych w ChPL (dotyczy interferonu);
 - zastąpienia szczegółowych zapisów dotyczących przeciwwskazań odniesieniem do zapisów ChPL (dotyczy octanu glatirameru);
 - w odniesieniu do przeciwwskazań do fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu – zastąpienia szczegółowych zapisów odniesieniem do odpowiednich zapisów ChPL dla poszczególnych leków;
- ✓ w zakresie punktowego systemu oceny i kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego:
 - usunięcie punktowego zapisu kwalifikacji do programu;
- ✓ w zakresie kryteriów wyłączenia z programu:
 - uproszczenia zapisów dotyczących kryteriów wyłączenia z programu poprzez odwołanie się do zapisów ChPL;
- ✓ w zakresie określenia czasu leczenia:
 - uproszczenia szczegółowego opisu rzutu umiarkowanego i ciężkiego (definiowanego w skali EDSS);
- ✓ w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia:
 - zmiany zapisu dotyczącego uznawania badania MRI za aktualne z 60 do 90 dni przed włączeniem do programu i w wyjątkowych przypadkach do maksimum 180 dni;
 - usunięcia zapisu o wykonywaniu badania białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym;
- ✓ w zakresie monitorowania leczenia:
 - uproszczenia zapisów odnośnie wykonywania badań kontrolnych w odniesieniu do ich częstości;

- dodania zapisu o pozostawieniu do decyzji lekarza konieczności podania kontrastu podczas corocznego badania MRI;
- dodania zapisu, że pozostałe badania kontrolne powinny być wykonywane zgodnie z treścią właściwych ChPL.

Ocenę zasadności wprowadzenia proponowanych zmian do analizowanych programów lekowych B.29. i B.46. przeprowadzono głównie w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Zdaniem ekspertów klinicznych, większość zaproponowanych zmian jest zasadna i zgodna z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis ECTRIMS 2018*). Natomiast niektórzy z ekspertów uznali za niezasadne wprowadzenie zmian lub przedstawili dodatkowe uwagi, dotyczące:

- dodania zapisu odnoszącego się do leczenia natalizumabem w PL B.46 w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia, mówiącego, że inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w warunkach krótkotrwałej hospitalizacji bądź w poradni przyszpitalnej oraz, że sposób monitorowania pacjenta należy zastosować według Charakterystyki Produktu Leczniczego – W opinii jednego z ekspertów klinicznych zmiana ta jest niezasadna, ponieważ lek zawsze jest podawany pod kontrolą personelu medycznego ze względu na formę leku – wlew dożylny. Natomiast pozostali eksperci odnieśli się pozytywnie do ww. zmiany;
- doprecyzowania zapisu dotyczącego wykonywania testu ciążowego w moczu w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem/adalimumabem w PL B.46. – Należy podkreślić, że opinie ekspertów nie są jednoznaczne w odniesieniu do ww. propozycji zmiany. W opinii jednego z ekspertów klinicznych zapis nie powinien być zmieniony, a wybór rodzaju testu ciążowego powinien pozostać do decyzji lekarza. Z kolei w opinii innego eksperta zmiana jest zasadna, przy czym wykonanie testu ciążowego w moczu należy pozostawić do decyzji lekarza, ze względu na fakt, że w przypadku kobiet deklarujących brak współżycia nie ma podstaw negować deklaracji i zalecać wykonania testu ciążowego.

Podsumowując, sugeruje się rozważenie pozostawienia dotychczasowego zapisu pozostawiającego swobodę co do wyboru rodzaju przeprowadzanego testu ciążowego lekarzowi prowadzącemu;

- doprecyzowania zapisu w zakresie monitorowania leczenia alemtuzumabem w PL B.46., odnoszącego się do badania moczu poprzez dodanie zapisu o wykonaniu badania

moczu z mikroskopową oceną osadu, co miesiąc oraz rozszerzeniu diagnostyki w przypadku wskazań klinicznych – W opinii jednego z ekspertów klinicznych zmiana jest niezasadna. Natomiast pozostali eksperci odnieśli się pozytywnie do ww. zmiany;

- uproszczenia zapisów dotyczących kryteriów uniemożliwiających włączenie do PL B.29. w zakresie:

- ✓ przeciwwskazań do stosowania interferonów beta na podstawie ChPL – W opinii jednego z ekspertów zmiana jest niezasadna. Ekspert wskazał, że w przypadku terapii interferonem beta kobiety ciężarne i karmiące włączane są do leczenia po przekazaniu im pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania interferonu beta u kobiet w ciąży oraz karmiących oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku. U kobiet w wieku rozrodczym, leczonych pozostałymi lekami, wymagane jest stosowanie skutecznej antykoncepcji.

W odniesieniu do ww. zmiany zgodnie z ChPL AVONEX (lek zawierający interferon beta-1a dostępny w ramach PL B.29.) na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży poddanych ekspozycji interferonu beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego ryzyka. Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć stosowanie interferonu beta w ciąży.

Natomiast zgodnie z ChPL Rebif (lek zawierający interferon beta-1a dostępny w ramach PL B.29.) brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Rebif u kobiet w ciąży. Dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko wywołania poronień. Z tego powodu przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia tym produktem u kobiet w ciąży;

- ✓ przeciwwskazań do stosowania octanu glatirameru na podstawie ChPL

Wszyscy eksperci odnieśli się pozytywnie do ww. zmiany. Przy czym jeden z ekspertów zwrócił uwagę, że możliwość stosowania leczenia w ciąży i w okresie karmienia piersią jest aktualnie bardzo intensywnie badana, co może spowodować zmiany wskazań odnośnie różnych leków. Ekspert zaproponował wprowadzenie zapisu w brzmieniu: *stosowanie antykoncepcji, leczenie w okresie ciąży i karmienia piersią zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych*. Stosowanie leczenia w ciąży jest możliwe po

przekazaniu pacjentce pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku.

Odnosząc się do powyższego, zgodnie z zapisami ChPL Copaxone (lek zawierający octan glatirameru dostępny w ramach PL B.29.) aktualne dane dotyczące kobiet w ciąży wskazują, że produkt Copaxone nie wywołuje wad rozwojowych ani nie działa toksycznie na płód/novorodka. Dotychczas brak jest istotnych danych epidemiologicznych. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Copaxone podczas ciąży, chyba że korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Analogiczny zapis został przedstawiony w ChPL Remurel (lek zawierający octan glatirameru dostępny w ramach PL B.29.);

- uproszczenia zapisów w zakresie wykonywanych badań laboratoryjnych (częstości), podczas monitorowania leczenia u dorosłych w PL B.29 – W opinii jednego z ekspertów klinicznych zmiana jest niezasadna w odniesieniu do leczenia teryflunomidem. Zdaniem eksperta należy uwzględnić zapis CHPL, wg którego aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, co dwa tygodnie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Odnosząc się po proponowanej zmianie, sugeruje się uwzględnienie uwagi eksperta klinicznego w treści zapisów programu.

- Dodatkowo, jeden z ekspertów zwrócił uwagę na ustaloną dla fingolimodu granicę wieku pacjentów kwalifikujących się do programu tj. 12 lat, podczas gdy fingolimod jest zarejestrowany w populacji dzieci od 10 lat. Ponadto ekspert proponuje doprecyzowanie zapisu dotyczącego wykonywania testu ciążowego. Wg eksperta, mając na uwadze zapis, że test ciążowy jest obowiązkowy, warto doprecyzować zapis w odniesieniu do dziewczynek przed rozpoczęciem miesiączkowania, dla których test nie powinien być obowiązkowy. Ponadto ekspert sugeruje dodanie zapisu odnoszącego się do dawkowania u dzieci, które wg eksperta w PL B.29. powinno być ustalone indywidualnie.

Podsumowując, w opinii Agencji, spośród zaproponowanych zmian kluczowe znaczenie mają zmiany dotyczące:

- rozszerzenia refundacji fingolimodu na populację dzieci od 12 r.ż.;
- uproszczenia kryteriów kwalifikacji do programu B.29, tj. zastąpienie punktowego systemu kwalifikacji wymogiem stanu neurologicznego w skali EDSS od 0 do 4,5 włącznie;
- przeniesienia alemtuzumabu z programu lekowego B.29 do programu lekowego B.46.

W odniesieniu do rozszerzenia populacji leczonej fingolimodem (Gilenya) o dzieci od 12 r.ż. należy wskazać, że lek jest zarejestrowany w leczeniu ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego w następujących grupach dorosłych oraz dzieci i młodzieży od 10 r.ż., (na co wskazywał także jeden z ekspertów klinicznych):

- 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.

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL Gilenya, dawkowanie leku uzależnione jest od masy ciała dziecka. Dla dzieci (w wieku 10 lat i starszych) o masie ciała ≤ 40 kg jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę, dzieci i młodzież o masie ciała >40 kg jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. Należy zwrócić uwagę, że aktualnie na liście leków refundowanych znajduje się lek Gilenya w dawce 0,5 mg., natomiast brak jest leku w dawce 0,25 mg, której mogą wymagać pacjenci po zmianie zapisów programu lekowego.

Zgodnie z ChPL Gilenya skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu podawanego raz na dobę w dawkach 0,25 mg lub 0,5 mg (dobór dawki w oparciu o masę ciała i pomiar ekspozycji) zostały ustalone w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 10 do <18 lat, z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego na podstawie badania D2311 (PARADIGMS). Ww. badanie było podwójnie zaślepieniem, 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 (n=107 leczonych fingolimodem, 108 leczonych interferonem beta-1a w dawce 30 μ g we wstrzyknięciach domięśniowych raz na tydzień). Mediany wartości dotyczących

charakterystyki wyjściowej wyniosły: wiek 16 lat, mediana czasu trwania choroby 1,5 roku i wynik EDSS 1,5. Większość pacjentów była w fazie 2 lub wyższej w skali Tannera (94,4%) i ważyła >40 kg (95,3%). Łącznie 180 (84%) pacjentów ukończyło główną fazę badania (n=99 [92,5%] pacjentów leczonych fingolimodem, 81 [75%] pacjentów leczonych interferonem beta-1a). Zgodnie z wynikami badania roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosił 0,122 w grupie leczonej fingolimodem vs 0,675 w grupie leczonej interferonem beta-1a. Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach wynosił 85,7% w grupie stosującej fingolimod w porównaniu z 38,8% w grupie otrzymującej interferon beta-1a.

Warto także wspomnieć, że lek Gilenya (fingolimod) był przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. 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)” także [redacted] i uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji. Należy podkreślić, że rekomendacja dotyczyła także [redacted].

Należy zaznaczyć, że w przedmiotowej rekomendacji wskazano również uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prezes Agencji w przedmiotowej rekomendacji sugerował uwzględnienie powyższych uwag w zapisach PL. Należy podkreślić, że aktualnie oceniane propozycje zmian w odniesieniu do leczenia fingolimodem uwzględniają większość uwag przedstawionych w rekomendacji Prezesa Agencji.

Odnosząc się do planowanych zamian w kontekście wpływu na budżet płatnika publicznego można wskazać następujące kwestie:

- w zakresie planowanego rozszerzenia populacji leczonej fongolimodem o dzieci w wieku od 12 r.ż. - zgodnie z danymi NFZ w programie B.46 w latach 2015-2016 nie leczono pacjentów w przedziale wiekowym 0-17 lat, a w latach 2017-2018 leczono po jednym pacjencie każdego roku. Zgodnie z aktualną listą refundacyjną koszt 28-dniowej terapii lekiem Gilenya w dawce 50 mg dziennie to 7 128,89 zł. Z kolei koszt jednej dawki leku Tysabri (natalizumab), podawanej co 28 dni, wynosi 6 686,06 zł. Leki są bezpłatne dla pacjenta. Powyższe koszty mogą być niższe z uwagi na ewentualne RSS. Niemniej jednak z uwagi na brak danych dotyczących liczebności populacji dzieci w wieku od 12 r.ż., która może zostać włączona do leczenia fingolimodem w ramach PL B.46. nie jest możliwe oszacowanie wydatków płatnika publicznego w tym zakresie.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- w odniesieniu do uproszczenia kryteriów kwalifikacji do programu B.29 wg jednego z ekspertów zmiana ta będzie miała niewielki wpływ na populację leczonych pacjentów. Większość chorych jest już leczonych, a ekspert nie przypomina sobie sytuacji, w której pacjent ze zdiagnozowanym SM nie mógł być zakwalifikowany do programu.
 - w odniesieniu do przeniesienia alemtuzumabu z programu B.29. do B.46. bez zmiany zapisów programów lekowych należy wskazać, że nie wiąże się to ze zmianą populacji i nie wpływa na budżet NFZ.

Reasumując, przedstawione propozycje zmian w PL B.46. i B.29. mają na celu:

- uproszenie i doprecyzowanie zapisów ww. programów lekowych,
- posługiwanie się najnowszymi kryteriami leczenia,
- umożliwienie kontynuowania terapii i brak konieczności przerywania terapii u pacjentów, u których leczenie jest skuteczne i nie występują kryteria wyłączenia z ww. PL,
- ułatwienie włączania pacjentów do przedmiotowych PL,
- odniesienie się do aktualnych ChPL leków stosowanych w ramach przedmiotowych PL, szczególnie w odniesieniu do przeciwwskazań do stosowania poszczególnych leków,
- optymalizację leczenia pacjenta lekami pierwszej linii (dot. PL B.29.).

Mając na względzie opinię Rady Przejrzystości oraz opinie ekspertów klinicznych, zdaniem Prezesa Agencji zasadnym jest wprowadzenie ww. zmian do programów lekowych: B.29. Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35), B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

Niemniej jednak, w opinii Prezesa Agencji należy rozważyć uwagi ekspertów klinicznych, w szczególności w zakresie doprecyzowania zapisu dotyczącego wykonywania testu ciążowego w moczu w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem/ adalimumabem w PL B.46. oraz w zakresie wykonywanych badań laboratoryjnych, podczas monitorowania leczenia u dorosłych w PL B.29. w odniesieniu do leczenia teryflunomidem.

Jednocześnie Prezes Agencji, w ślad za uwagą Rady Przejrzystości podkreśla, że zgodnie z komunikatem EMA z dnia 31 października 2019, numer EMA/583516/2019, w związku z poważnymi problemami dotyczącymi bezpieczeństwa alemtuzumabu, lek powinien być stosowany jedynie u pacjentów z agresywną postacią stwardnienia rozsianego, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby przy pomocy co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby lub u pacjentów z co najmniej dwoma inwalidyzującymi rzutami choroby w ciągu roku. Na powyższą kwestię zwrócił uwagę także jeden z ekspertów klinicznych. W związku z powyższym należy uzupełnić kryteria włączenia do terapii alemtuzumabem o odpowiedni zapis ograniczający jego zastosowanie do najcięższych przypadków choroby, nie poddających się innemu leczeniu.

Piśmiennictwo

1. Opracowanie dotyczące oceny zmian w programach lekowych B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) i B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35). Nr: OT.4320.18.2019, data ukończenia: 30 października 2019 r.
2. Opinia Rady Przejrzystości nr 358/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.