



**Protokół nr 26/2012**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 8 października 2012 roku**  
**w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni na posiedzeniu:

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. [REDACTED]
4. [REDACTED] (udział w posiedzeniu od pkt. 4 porządku obrad)
5. [REDACTED]
6. [REDACTED] (udział w posiedzeniu od pkt. 4 porządku obrad)
7. [REDACTED]
8. [REDACTED]
9. [REDACTED]
10. [REDACTED]

Pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)
- [REDACTED] (Dział Obsługi Rady Konsultacyjnej w RK)
- [REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)
- [REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)
- [REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)
- [REDACTED] (Dział Raportów i Oceny Raportów w OT)
- [REDACTED]
- [REDACTED] (Dział Rekomendacji w BP)



[REDAKTOWANE]

Inne osoby:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Lista obecności stanowi załącznik nr 1 do niniejszego protokołu.

Porządek obrad:

1. Otwarcie posiedzenia.
2. Omówienie i zatwierdzenie porządku obrad.
3. Omówienie konfliktów interesów członków Rady i głosowanie nad ich wyłączeniem z głosowania albo z udziału w zakresie omawianego wniosku.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Gilenya (Fingolimod) we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu ICD-10 G.35.
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (Fingolimod) w ramach programu lekowego – leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.
6. Przygotowanie Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego:
  - 1) Neocate LCP (preparat złożony) we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych,
  - 2) Neocate Advance (preparat złożony) we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.
7. Zamknięcie posiedzenia.

**Ad.1.** Posiedzenie o godzinie 10:30 otworzył [REDAKTOWANE].

**Ad.2.** Rada przyjęła jednogłośnie propozycję porządku obrad przedstawioną przez [REDAKTOWANE].

**Ad.3.** Żaden z członków Rady nie zgłosił konfliktu interesów.

Decyzją prowadzącego posiedzenie, w tym miejscu dokonano losowania składu Zespołów na posiedzenia Rady w dniach 22 i 29 października br.

**Ad.4.** [REDAKTOWANE], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z analizy weryfikacyjnej Nr: AOTM-OT-4351-15/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”.

Następnie projekt stanowiska przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W dalszej kolejności przeprowadzono telekonferencję z ekspertem – [REDACTED]

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 10 głosami za przy 0 głosach przeciw przyjęła uchwałę będącą jej stanowiskiem, która stanowi załącznik nr 2 do protokołu.

**Ad.5.** [REDACTED], na podstawie prezentacji, przedstawiła najistotniejsze informacje z opracowania Nr: AOTM-OT-434-16/2012 „Prowadzenie leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu”.

Następnie projekt opinii przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDACTED].

W wyniku przeprowadzonej dyskusji Rada 9 głosami za przy 1 głosie przeciw przyjęła uchwałę będącą jej opinią, która stanowi załącznik nr 3 do protokołu.

**Ad.6.** [REDACTED], na podstawie prezentacji, przedstawił najistotniejsze informacje z analiz weryfikacyjnych:

- 1) Nr: AOTM-OT-4350-8/2012 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Neocate LCP, dieta -preparat złożony, proszek 400g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych”,
- 2) Nr: AOTM-OT-4350-16/2012 „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Neocate Advance, dieta -preparat złożony, proszek 400g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych”.

Następnie projekty stanowisk przedstawił, wyznaczony przez prowadzącego posiedzenie, członek Rady [REDACTED].

Po przeprowadzeniu dyskusji Rada przyjęła uchwały, będące jej stanowiskami:

- 1) w wyniku głosowania: 8 głosów za, 2 głos przeciw, która stanowi załącznik nr 4 do protokołu,
- 2) w wyniku głosowania: 8 głosów za, 2 głosy przeciw, która stanowi załącznik nr 5 do protokołu.

Złożenie zdania odrębnego zapowiedzieli dwaj członkowie Rady: [REDACTED].

**Ad.7.** Prowadzący posiedzenie [REDACTED] zakończył posiedzenie Rady o godzinie 13:40.

Protokół zatwierdził prowadzący posiedzenie:

.....  
[REDACTED]

LISTA OBECNOŚCI  
Posiedzenie Rady Przejrzystości nr 26/2012  
dnia 8 października 2012 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Podpis
1.	Marzanna Białkowska	
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		

18.	Komunikat Mierka	1
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 86/2012 z dnia 8 października 2012  
w sprawie zasadności finansowania leku Gilenya (fingolimod)  
we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem  
po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu

*Rada Przejrzystości rekomenduje objęcie produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem [REDACTED] lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progiem efektywności kosztowej.*

**Uzasadnienie**

*Fingolimod jest doustnym lekiem nowej generacji i stanowi obecnie rekomendowaną technologię zalecaną przez kompetentne stowarzyszenia medyczne w leczeniu chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami I-ego rzutu (interferon beta, octan glatirameru).*

*Fingolimod był oceniany w badaniu klinicznym III fazy u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), w którym wykazano wyższą jego skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu beta 1a.*

*Rada wzięta pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, który powinien być stosowany zgodnie z rekomendacjami w terapii II rzutu stwardnienia rozsianego.*

*Mimo że proponowane świadczenie jest bardzo kosztowne w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, a także w świetle poważnych działań niepożądanych tego leku, co determinuje konieczność monitorowania pacjenta po przyjęciu pierwszej dawki, Rada uważa, że leczenie fingolimodem jest opłacalne w porównaniu z brakiem leczenia (brak leczenia, ze względów finansowych, stanowi aktualną praktykę w przypadku wielu młodych pacjentów z agresywnym przebiegiem stwardnienia rozsianego, co prowadzi do nieodwracalnego kalectwa i całkowitej destabilizacji życia rodzinnego, zawodowego i społecznego).*

*Zdaniem Rady finansowanie w ramach programu lekowego zwiększa spektrum terapeutyczne dla chorych cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przez co zabezpiecza*



najbardziej zagrożoną grupę pacjentów. Rada nie akceptuje [REDAKTOWANE]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, 28 kapsułek, EAN: 5909990856480 w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”.

### **Problem zdrowotny**

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozsianych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi.

Roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. osób. Leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby. Leczenie farmakologiczne uwzględnia świeży rzut choroby, postępowanie objawowe i modyfikujące przebieg choroby.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Gilenya, kapsułki 0,5 mg podawane doustnie (kod ATC : L04AA27, leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne), zawiera substancję czynną fingolimod, będący modulatorem receptora fosforanu sfingozyny.

Według ChPL wskazany jest do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem-beta. Tych pacjentów można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI (obrazowanie rezonansu magnetycznego) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmienną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem.

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 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

Przedmiotowe wskazanie dotyczy pierwszej części wskazania rejestracyjnego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Eksperti wskazują jako alternatywę do fingolimodu inne leki modyfikujące przebieg choroby: interferony beta 1a i 1b oraz octan glatirameru (obecnie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”). Rekomendacje kliniczne oprócz leków wymienionych powyżej wskazują również natalizumab (obecnie niefinansowany w Polsce).

### **Skuteczność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, której celem była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu z natalizumabem, octanem glatirameru, interferonem beta-1a i interferonem beta-1b, stosowanymi w leczeniu II linii dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego (RRSM, ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*).

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 3 badania randomizowane, w których porównano:

- fingolimod vs interferon beta-1a i.m.: badanie TRANSFORMS (N=1292)
- fingolimod vs placebo: badania FREEDOMS (N=1272) i Saida 2012 (N=171, populacja azjatycka)

Nie odnaleziono badań porównujących fingolimod z pozostałymi aktywnymi komparatorami, a przeprowadzenie porównań pośrednich uznano za niewłaściwe z powodu znacznej heterogeniczności badań. Ze względu na niższą wiarygodność badania Saida (2/5 pkt w skali JADAD) poniżej przedstawiono wyniki dwóch pozostałych RCT.

W badaniu TRANSFORMS w rocznym okresie obserwacji w populacji ogólnej, obejmującej zarówno chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych, w grupie przyjmującej fingolimod w porównaniu do grupy przyjmującej IFN  $\beta$ -1a i.m. wykazano statystycznie istotną niższą średnią roczną częstość rzutów choroby (0,16 vs 0,33, iloraz średnich: 0,48,  $p < 0,001$ ) oraz niższą liczbę nowych ognisk uszkodzenia na obrazach rezonansu magnetycznego, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów bez postępu niepełnosprawności (94,1% vs 92,1%,  $p=0,25$ ) ani w średniej zmianie wyniku w Rozszerzonej Skali Stanu Niepełnosprawności (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Scale*) względem wartości wyjściowej (-0,08 vs 0,01, MD: -0,09 [95% CI: -0,19; 0,01],  $p=0,09$ ). Niższa średnia roczna częstość rzutów choroby w grupie przyjmującej fingolimod występowała również w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (0,15 vs 0,31, iloraz średnich 0,45,  $p=0,002$ ) oraz pacjentów wcześniej leczonych (0,26 vs 0,53, iloraz średnich 0,50,  $p < 0,001$ ), a także we wszystkich subpopulacjach chorych wcześniej leczonych wyróżnionych ze względu na wcześniejszy przebieg choroby ( $p < 0,001$ ). W żadnej z subpopulacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów bez postępu niepełnosprawności. W badaniu nie zaobserwowano zgonów.

W badaniu FREEDOMS u chorych z RISM leczenie fingolimodem w porównaniu z placebo zmniejszyła się istotnie statystycznie częstość rzutów choroby, ryzyko utrwałonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbę nowych ognisk uszkodzenia na obrazie MRI.

Ograniczenia zidentyfikowane przez AOTM:

- wg opracowania zamieszczonego na portalu Medycyna Praktyczna „wyniki tego badania [TRANSFORMS] należy rozpatrywać łącznie z wynikami badania FREEDOMS; wyniki obu badań należy interpretować ostrożnie, ponieważ w odniesieniu do wielu punktów końcowych, zwłaszcza działań niepożądanych, efekty oszacowano bardzo nieprecyzyjnie, a duża liczba analizowanych skutków leczenia wiąże się z istotnym ryzykiem fałszywej obserwacji (stwierdzenie nieistniejącej w rzeczywistości różnicy między grupami).”;
- należy zwrócić uwagę, że część uczestników badania TRANSFORMS otrzymywała interferon przed przystąpieniem do badania. Stanowi to potencjalny czynnik zakłócający, gdyż część pacjentów została losowo przydzielona do ramienia z terapią interferonem, na którą już wcześniej nie wykazała odpowiedzi (Pelletier 2012).

### **Skuteczność praktyczna**

Brak długookresowych badań obserwacyjnych oraz danych rejestrowych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Bezpieczeństwo oceniane na podstawie badań RTC.

W badaniu FREEDOMS w dwuletnim okresie obserwacji w populacji ogólnej w grupie przyjmującej fingolimod w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi: zapalenie oskrzeli, biegunka, ból pleców, leukopenia, limfopenia, podwyższone ALT  $> 3x$  górna granica normy, podwyższone GGT  $> 3x$  górna granica normy, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższone enzymy wątrobowe. Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

W badaniu TRANSFORMS w rocznym okresie obserwacji w populacji ogólnej w grupie przyjmującej fingolimod w porównaniu do grupy przyjmującej IFN beta 1a i.m. zaobserwowano statystycznie



istotny wyższy odsetek pacjentów z następującymi działaniami niepożądanymi: podwyższone ALT, podwyższone ALT > 3x górna granica normy, obniżony całkowity poziom limfocytów; natomiast niższy był odsetek pacjentów, u których wystąpiły: działania niepożądane ogółem, gorączka, objawy grypopodobne, ból stawów (różnica na granicy istotności statystycznej), ból mięśni. Zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach pacjentów wyróżnionych ze względu na wcześniejszy przebieg choroby nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę uzupełniająca ocena profilu bezpieczeństwa, obejmująca m.in. wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, pochodzące z doniesień konferencyjnych, wykazała, że niezależnie od okresu leczenia i stosowanej dawki leku, terapia fingolimodem wiąże się z podwyższoną częstością występowania działań niepożądanych, takich jak: bradykardia, ciężka bradykardia, zaburzenia funkcji wątroby, podwyższony poziom enzymów wątrobowych oraz biegunka.

Dodatkowo, w I połowie 2012 roku EMA przeprowadziła procedurę dodatkowej oceny bezpieczeństwa fingolimodu z powodu zwiększonego ryzyka zgonów i problemów sercowo-naczyniowych. Zalecono zmiany dotyczące wzmocnienia ostrzeżeń i zapewnienia ścisłego monitoringu chorego po podaniu pierwszej dawki fingolimodu.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Cena zbytu netto zaproponowana we wniosku refundacyjnym dla preparatu Gilenya 0,5 mg, 28 tabl. wyniosła [REDAKTOWANE], natomiast cena hurtowa brutto przy marży 6% wyniosła [REDAKTOWANE].

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę ekonomiczną, której celem była ocena opłacalności stosowania fingolimodu podawanego doustnie w II linii leczenia RRMS u dorosłych, finansowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”. Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy poszerzonej (NFZ i pacjentów) i perspektywy społecznej, porównując terapię fingolimod vs brak DMT (terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby) oraz fingolimod vs interferon beta-1a.

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono wyniki z badań FREEDOMS 2010 oraz TRANSFORMS 2010 dla następujących punktów końcowych: roczna częstość rzutów i średnia zmiana wyniku w skali EDSS.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania fingolimodu w porównaniu z brakiem DMT

[REDAKTOWANE]  
-z perspektywy płatnika wynosi: [REDAKTOWANE]

-z perspektywy poszerzonej płatnika wynosi: [REDAKTOWANE]

-z perspektywy społecznej wynosi: [REDAKTOWANE]

natomiast uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania fingolimodu w porównaniu z interferonem beta-1a [REDAKTOWANE]

-z perspektywy płatnika wynosi: [REDAKTOWANE]

-z perspektywy poszerzonej płatnika wynosi: [REDAKTOWANE]

-z perspektywy społecznej wynosi: [REDAKTOWANE]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami zarówno przy cenie zbytu netto [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] podanej we wniosku refundacyjnym, jak i z zastosowaniem RSS, terapia fingolimodem nie jest kosztowo efektywna (ICUR >3xPKB *per capita*) w porównaniu z interferonem beta-1a ani z brakiem DMT.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Gilenya (zgodnie z art. 12 ust 13 ustawy o refundacji)

wynosi [REDAKTOWANE] w przypadku porównania z brakiem DMT oraz [REDAKTOWANE] w przypadku porównania z interferonem beta-1a i.m.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę, w której wyniki zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach (podstawowy i skrajne) oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów. [REDAKTOWANE]

Populacja docelowa oszacowana w trzech wariantach: podstawowym (minimalnym, maksymalnym) wyniesie w 2013 – [REDAKTOWANE] chorych [REDAKTOWANE], w 2014 roku [REDAKTOWANE] chorych [REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Gilenya w ramach programu lekowego dla populacji docelowej chorych generuje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ wynoszące:

- [REDAKTOWANE] w pierwszym roku;  
[REDAKTOWANE] w drugim roku;

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant minimalny) wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Gilenya w ramach programu lekowego dla populacji docelowej generuje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ wynoszące:

- [REDAKTOWANE] w pierwszym roku;  
[REDAKTOWANE] w drugim roku;

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu skrajnym (wariant maksymalny) wykazała, że wprowadzenie refundacji preparatu Gilenya w ramach programu lekowego dla populacji docelowej generuje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ wynoszące:

- [REDAKTOWANE] w pierwszym roku;  
[REDAKTOWANE] w drugim roku;

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował zmianę sposobu finansowania trastuzumabu (TRAS), który obecnie znajduje się w Katalogu substancji czynnych stosowanych w Terapeutycznych Programach Zdrowotnych i wydawany jest chorym w ramach programu lekowego leczenia raka piersi oraz w ramach chemioterapii niestandardowej (chorym na raka żołądka oraz w innych wskazaniach). Wnioskodawca proponuje utworzenie programu lekowego Leczenie raka żołądka trastuzumabem w zamian stosowania tej substancji w ww. wskazaniu w ramach chemioterapii niestandardowej oraz obniżenie wyceny punktowej TRAS o 50%. Według podmiotu odpowiedzialnego będzie to skutkowało również zmianą wyceny dla tej substancji stosowanej w pozostałych wskazaniach, tj. w ramach programu lekowego leczenia raka piersi oraz programu lekowego chemioterapii niestandardowej (w innych wskazaniach).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych: 11 pozytywnych, w tym 3 pozytywne z ograniczeniami oraz 1 negatywną. Pozytywne rekomendacje kliniczne wskazują na stosowanie fingolimodu w II linii leczenia u pacjentów z RRMS (4 rekomendacje) oraz z wysoce aktywną, ciężką i szybko rozwijającą się postacią RRMS (3 rekomendacje). Ograniczenia wskazywane przez autorów rekomendacji dotyczą konieczności przepisywania leku przez specjalistów neurologów, kryteriów rozpoczęcia terapii. Negatywna rekomendacja Prescrire dotyczy stosowania fingolimodu w I linii leczenia, natomiast Prescrire dopuszcza stosowanie z ograniczeniami fingolimodu w II linii leczenia.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: wszystkie pozytywne, w tym 2 pozytywne z ograniczeniami. Rekomendacje dotyczyły stosowania fingolimodu u pacjentów z RRMS oraz ciężkiej postaci RRMS o dużej aktywności. Ograniczenia wymieniane przez autorów rekomendacji to szereg kryteriów do spełnienia przez pacjentów kwalifikujących się do leczenia (postać choroby, wiek).

Większość rekomendacji klinicznych i refundacyjnych zwracało uwagę na konieczność monitoringu pacjenta (m. in. zapisu EKG, kontroli badań laboratoryjnych) w celu zwiększenia bezpieczeństwa stosowania fingolimodu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych Nr: AOTM-OT-4351-15/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku GILENYA (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”. Warszawa, 27 września 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 8.10.2012 r.
2. Opinia przedstawiciela Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 8.10.2012 r.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r.  
w sprawie prowadzenia leczenia immunomodulującego  
powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach  
programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego  
po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.

*Rada Przejrzystości uważa, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne.*

**Uzasadnienie**

*Gilenya (fingolimod) jest doustnym lekiem nowej generacji przeznaczonym dla chorych cierpiących z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu leczenia I-rzutowego.*

*Mimo że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.*

*Kompetentne stowarzyszenia medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczyło przygotowania opinii Rady Przejrzystości AOTM o zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu”. W piśmie zawarto prośbę o rozpatrywanie tego zlecenia łącznie ze wcześniejszym zleceniem przekazującym wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya w ramach powyższego programu lekowego.

Obecnie ze środków publicznych jest finansowany program lekowy „Leczenie stwardnienia rozsianego”, obejmujący substancje czynne: octan glatirameru (GA), IFN  $\beta$ -1a, IFN  $\beta$ -1b, których czas stosowania w terapii ograniczony jest do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 60 miesięcy.

Natomiast według zapisów rozpatrywanego równolegle wniosku o objęcie refundacją preparatu Gilenya (fingolimod), projekt programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu”, zakłada, że „czas terapii fingolimodem może wynosić 12 do 48 miesięcy. Ocenę skuteczności leczenia przeprowadza się po każdym pełnym 12 miesiącach terapii. U chorych odpowiadających na leczenie po ocenie skuteczności terapię fingolimodem można przedłużać o kolejne 12 miesięcy. Łączny czas leczenia pacjenta lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym fingolimodem, nie może przekraczać 60 miesięcy”. Reasumując, w zaproponowanym programie pacjenci mogą być leczeni do 48 mies., ale czas



ich leczenia łącznie z leczeniem w ramach obowiązującego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego”, nie może przekroczyć 60 miesięcy.

### **Problem zdrowotny**

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozszanych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi.

Roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. osób. Leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby. Leczenie farmakologiczne uwzględnia świeży rzut choroby, postępowanie objawowe i modyfikujące przebieg choroby.

### **Opis rozpatrywanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Gilenya, kapsułki 0,5 mg podawane doustnie (kod ATC : L04AA27, leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne), zawiera substancję czynną fingolimod, będący modulatorem receptora fosforanu sфингозыny.

Według ChPL wskazany jest do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów:

- Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia interferonem-beta. Tych pacjentów można zdefiniować jako osoby, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem-beta. U pacjentów powinien wystąpić co najmniej jeden rzut choroby w ciągu ostatniego roku leczenia i co najmniej 9 hiperintensywnych zmian T2 w obrazach MRI (obrazowanie rezonansu magnetycznego) czaszki lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu. „Pacjenta niereagującego na leczenie” można również zdefiniować jako pacjenta z niezmienioną lub zwiększoną częstością rzutów lub z ciężkimi rzutami w porównaniu z poprzednim rokiem.

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 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

Przedmiotowe wskazanie dotyczy pierwszej części wskazania rejestracyjnego.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Eksperti wskazują jako alternatywę do fingolimodu inne leki modyfikujące przebieg choroby: interferony beta 1a i 1b oraz octan glatirameru (obecnie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”). Rekomendacje kliniczne oprócz leków wymienionych powyżej wskazują również natalizumab (obecnie niefinansowany w Polsce).

### **Skuteczność kliniczna**

Jedynie dostępne wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 48 mies. (maksymalny czas trwania terapii fingolimodem wg zapisów projektu programu lekowego) pochodzą z abstraktów konferencyjnych Montalban 2011 (5 lat obserwacji) i Montalban 2012 (7 lat obserwacji) opisujących wyniki rozszerzonej, otwartej części badania II fazy Kappos 2006. Wyniki przedstawione w abstraktach sugerują, że skuteczność kliniczna fingolimodu utrzymuje się w dłuższym czasie stosowania terapii.

Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia, wynikające z faktu, że wyniki te nie zostały jeszcze opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także z tego, że w badaniu stosowano różne dawki fingolimodu, a dawki stosowane w głównej części badania były wyższe niż dawka zarejestrowana (tj. 0,5 mg). Mianowicie w 6-miesięcznej fazie podstawowej badania (Kappos 2006) pacjentów (N=281) przydzielono losowo do grupy fingolimodu (1,25 mg lub 5 mg) lub grupy placebo. W fazie rozszerzonej badania pacjenci (N=250) otrzymujący placebo zostali losowo przydzieleni do grupy

fingolimodu (1,25 mg lub 5 mg), pacjenci z grupy fingolimodu kontynuowali leczenie odpowiednią dawką. Między 15 a 24 miesiącem badania wszyscy pacjenci z grupy fingolimodu 5 mg otrzymali fingolimod w dawce 1,25 mg, następnie u wszystkich pacjentów zastosowano dawkę 0,5 mg – aż do końca badania.

### **Skuteczność praktyczna**

Brak długookresowych badań obserwacyjnych oraz danych rejestrowych.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Do analizy klinicznej podmiotu odpowiedzialnego załączonej do wniosku refundacyjnego preparatu Gilenya załączono 2 abstrakty konferencyjne (Montalban 2009 i 2011) dotyczące badania II fazy Kappos 2006, porównujące fingolimod vs placebo dla 4 i 5 letniego okresu obserwacji. Dodatkowo, odnaleziony został abstrakt Montalban 2012 dotyczący 7letniego okresu obserwacji. Z uwagi na ograniczenia związane z jakością dowodów naukowych można ogólnie stwierdzić, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie nosogardzieli, ból głowy, ból pleców, ból stawów, depresja, grypa oraz podwyższony poziom ALT. Wyniki przedstawione w abstraktach sugerują, że profil bezpieczeństwa przy przedłużonym stosowaniu fingolimodu jest porównywalny z wynikami dla krótszego okresu obserwacji.

### **Analiza ekonomiczna**

W celu oceny wpływu długości leczenia fingolimodem na jego efektywność kosztową przeprowadzono obliczenia w oparciu o model ekonomiczny załączony przez podmiot odpowiedzialny do wniosku refundacyjnego dla preparatu Gilenya. Wyniki obliczeń własnych przedstawionych z perspektywy NFZ jednoznacznie pokazują trend spadkowy wartości ICUR wraz z wydłużaniem długości leczenia preparatem fingolimod. Należy jednak pamiętać, że spadek wartości wyniku z przyjętych w modelu ekonomicznym założeń, między innymi z ekstrapolacji wyników zaobserwowanych w trwającym rok badaniu *TRANSFORMS 2010* (badanie interferon beta-1a vs fingolimod) na okres od 2 do 6 lat.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie oszacowano.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych: 11 pozytywnych (w tym 3 pozytywne z ograniczeniami) i 1 negatywną (Prescrire 2011 dotyczącą stosowania fingolimodu w I linii leczenia, natomiast dopuszczającą stosowanie z ograniczeniami fingolimodu w II linii leczenia) oraz 7 rekomendacji refundacyjnych: wszystkie pozytywne (w tym 2 pozytywne z ograniczeniami).

W większości rekomendacji klinicznych, w tym w rekomendacji polskiej PTN Bartosik-Psujek 2012 oraz w rekomendacji Panelu ekspertów z Europy Środkowej i Wschodniej – Fazekas 2012, nie określono maksymalnego czasu leczenia fingolimodem.

W niemieckiej rekomendacji AWMF 2012 maksymalny czas leczenia fingolimodem określono jako nieznany. Wg rekomendacji po 2. roku leczenia dla każdego pacjenta należy dokonać oceny profilu korzyści i ryzyka w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie i na tej podstawie podjąć decyzję o dalszym leczeniu fingolimodem.

W brytyjskiej rekomendacji NICE 2012 nie zamieszczono informacji o dopuszczalnym czasie leczenia fingolimodem. Adnotacja, że pacjenci niespełniający kryteriów zawartych w rekomendacji, ale już otrzymujący fingolimod mogą go stosować dalej, dopóki lekarz nie zdecyduje o przerwaniu terapii, sugeruje brak ogólnie narzuconego maksymalnego czasu trwania terapii.

W konsensusie panelu ekspertów ze Stanów Zjednoczonych – Miller 2012, fingolimod określono jako „nonplatform therapy”, zatem znalazł się poza grupą leków nazywanych w rekomendacji „platform therapy”, definiowanych jako środki zapewniające podstawowe działanie immunomodulujące, które mogą być podawane przez dłuższy okres czasu. Nie odniesiono się jednak bezpośrednio do czasu trwania terapii fingolimodem.

Według opinii większości ekspertów klinicznych u pacjentów, u których obserwuje się pozytywną odpowiedź na leczenie, nie należy ograniczać czasu stosowania fingolimodu. Powinien on zależeć od skuteczności klinicznej i występowania ewentualnych objawów ubocznych. Eksperci powołują się m.in. na brak ograniczeń czasowych w rekomendacjach klinicznych, opinie specjalistów zrzeszonych w ramach organizacjiECTRIMS (European Committee for Treatment and Research into Multiple Sclerosis), a także na wyniki zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym Moltaban 2012.

W stanowisku jednego z ekspertów wyrażono nieco odmienną opinię: „Z punktu widzenia merytorycznego leczenie powinno być stosowane tak długo, jak długo jest skuteczne (...) Rozumiem również, że z punktu widzenia finansowego konieczne jest określenie ewentualnych kosztów leczenia, dlatego uważam, że Program w wersji zgłoszonej powinien być przyjęty z ewentualnym zastrzeżeniem, że w szczególnych przypadkach, u chorych z bardzo aktywnym przebiegiem choroby, po kwalifikacji przez komisję składającą się z 3 ekspertów, leczenie mogłoby być przedłużone na kolejny rok.”

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości wydaje opinię jak na wstępie.

.....  
[Redacted]

[Redacted]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania dla Rady Przejrzystości AOTM-OT-434-16/2012, „Prowadzenie leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu”, 3 października 2012.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 8.10.2012 r.
2. Opinia przedstawiciela Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 8.10.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 87/2012 z dnia 8 października 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania

środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego  
Neocate LCP (preparat złożony) we wskazaniu: postępowanie  
dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego  
oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych

*Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate LCP (preparat złożony) we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Sugerujemy włączenie do istniejącej grupy limitowej (217.7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne), w której znajduje się preparat Nutramigen AA.*

**Uzasadnienie**

*Neocate LCP jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia, złożonym z mieszaniny wolnych aminokwasów z dodatkiem długołańcuchowych wielonasyconych kwasów tłuszczowych, kwasu dokozaheksaenowego i kwasu arachidonowego. Znajduje zastosowanie u niemowląt i dzieci w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Preparat posiada porównywalne właściwości hipoalergiczne jak Nutramigen AA i jest dobrze tolerowany.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest finansowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate LCP, dieta - preparat złożony, proszek 400 g, puszka, kod EAN: 5016533627251; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.



**Problem zdrowotny**

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest (według Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej – EAACI) jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe.





Alergia pokarmowa jest nadwrażliwością pokarmową o podłożu immunologicznym. Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, natomiast częstość alergii na białka mleka krowiego, potwierdzona oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3%. Podstawą leczenia jest stosowanie diety eliminacyjnej, najczęściej polegającej na stosowaniu hydrolizatów białkowych, przy czym wybór preparatu zależy od indywidualnej tolerancji chorego. W zależności od stopnia hydrolizy białka i zawartości wolnych aminokwasów wyróżnia się: hydrolizaty o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (typu HA – mieszanki hipoantygenowe), hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeinowe lub serwatkowe) oraz mieszanki elementarne (frakcja białkowa zastąpiona przez izolowane aminokwasy).

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Neocate LCP (400 g) jest to dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia. Składa się z mieszaniny substancji odżywczych opartej na aminokwasach, kompletnej pod względem odżywczym z dodatkiem długołańcuchowych wielonasyconych kwasów tłuszczowych (LCP), kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i kwasu arachidonowego (ARA).

Neocate LCP wskazane jest do stosowania u niemowląt z ciężką alergią na białka mleka krowiego oraz ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych.

Główny Inspektorat Sanitarny wydał powiadomienie o pierwszym wprowadzeniu do obrotu produktu jako środka spożywczego Neocate LCP w dniu 26 marca 2012 roku.

#### **Alternatywne technologie medyczne**

[Redacted text]

#### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej preparatu Neocate LCP stosowanego u niemowląt z ciężką alergią na białka mleka krowiego (CMPA) lub ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych (MFPI).

[Redacted text]

W trakcie oceny analizy klinicznej odnaleziono ograniczenia opracowania wnioskodawcy.

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację finansową odnoszącą się do preparatu Neocate LCP organizacji PBAC (Australia):

PBAC rekomenduje wpis na wykaz preparatu Neocate LCP, który w stosunku do preparatu Neocate ma dodatek długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP), zwracając uwagę, że są przesłanki teoretyczne na rzecz korzyści wynikającej z suplementacji LCP u niemowląt poniżej 12 miesięcy z alergią pokarmową.

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted]  
[Redacted]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-8/2012, „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate LCP, dieta - preparat złożony, proszek 400g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.”, Warszawa, dnia 26.09.2012 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 88/2012 z dnia 8 października 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania

środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego  
Neocate Advance (preparat złożony) we wskazaniu: postępowanie  
dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na  
białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek  
pokarmowych

*Rada uważa za zasadne finansowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Advance (preparat złożony) we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Sugerujemy włączenie do istniejącej grupy limitowej (217,7 Diety eliminacyjne mlekozastępcze – mieszanki elementarne), w której znajduje się preparat Nutramigen AA oraz proponujemy [REDACTED].*

**Uzasadnienie**

*Neocate Advance (400 g) jest dietetycznym środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia, złożonym z mieszaniny wolnych aminokwasów, znajdującym zastosowanie u dzieci po 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych. Preparat posiada porównywalne właściwości hipoałergiczne jak Nutramigen AA i jest dobrze tolerowany.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem wniosku jest finansowanie środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Advance - preparat złożony, proszek 400 g, puszka; kod EAM: 5016533616170; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

[REDACTED]

**Problem zdrowotny**

Nadwrażliwość pokarmowa definiowana jest (według Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej – EAACI) jako nieprawidłowa, opaczna, powtarzająca się reakcja na spożyty lub spożywany pokarm, który jest dobrze tolerowany przez osoby zdrowe.

Alergia pokarmowa jest nadwrażliwością pokarmową o podłożu immunologicznym. Szacuje się, że odsetek niemowląt i dzieci z objawami alergii pokarmowej wynosi 6-8%, natomiast



częstość alergii na białka mleka krowiego, potwierdzona oceną immunologiczną i próbami eliminacyjnymi, wynosi 2-3%. Podstawą leczenia jest stosowanie diety eliminacyjnej, najczęściej polegającej na stosowaniu hydrolizatów białkowych, przy czym wybór preparatu zależy od indywidualnej tolerancji chorego. W zależności od stopnia hydrolizy białka i zawartości wolnych aminokwasów wyróżnia się: hydrolizaty o nieznacznym stopniu hydrolizy białka (typu HA – mieszanki hipoantygenowe), hydrolizaty o znacznym stopniu hydrolizy białka (kazeinowe lub serwatkowe) oraz mieszanki elementarne (frakcja białkowa zastąpiona przez izolowane aminokwasy).

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Neocate Advanve (400 g) jest to dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia. Składa się z mieszaniny wolnych aminokwasów i jest pod względem odżywczym kompletny.

Neocate Advance wskazane jest do stosowania u dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.

Główny Inspektorat Sanitarny wydał powiadomienie o pierwszym wprowadzeniu do obrotu produktu jako środka spożywczego Neocate Advance w dniu 26 marca 2012 roku.

#### **Alternatywne technologie medyczne**

[Redacted text]

#### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej preparatu Neocate Advance stosowanego w populacji dzieci powyżej 1 roku życia z ciężką alergią na białka mleka krowiego (CMPA) lub ze złożoną nietolerancją białek pokarmowych (MFPI).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



**Wpływ na budżet płatnika**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono dwie rekomendacje odnoszące się do preparatu Neocate Advance. Rekomendacje zostały wydane przez francuski HAS oraz australijskie PBAC. Obie instytucje wydały rekomendacje pozytywne.

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-16/2012, „Wniosek o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Neocate Advance, dieta - preparat złożony, proszek 400g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych.”, Warszawa, dnia 26.09.2012 r.

Warszawa, 9 października 2012

## Zdanie odrębne

Zgłaszam zdanie odrębne do stanowiska Rady Przejrzystości przegłosowanego w dniu 8 października 2012 roku dotyczące wniosków:

- o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: **Neocate LCP**, dieta -preparat złożony, proszek 400g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych”;
- o objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: **Neocate Advance**, dieta -preparat złożony, proszek 400g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych”.

Jestem za refundacją tych obydwu środków spożywczych, ale mój sprzeciw budzi umieszczenia ich w tej samej grupie limitowej z Nutramigenem. Umieszczenie w jednej grupie limitowej powoduje drastyczny wzrost kosztów Nutramigenu (prawie aż 20-krotny: z 3,20 zł do 60 zł) i narazi rodziny dzieci stosujących te preparaty na ponoszenie bardzo wysokich kosztów. Trzeba zdawać sobie sprawę, że niemowlęta i małe dzieci łatwo przyzwyczajają się do konkretnego smaku. Znając przyzwyczajenie małych dzieci do stosowanych środków spożywczych, przy braku przekonywujących dowodów o przewadze lub takiej samej wartości preparatów Neocate, rodzinom tych dzieci będzie trudno zrezygnować ze stosowanych do tej pory preparatów Nutramigenu.

Co więcej, tak duża podwyżka Nutramigenu spowoduje „wyrzucenie z rynku” tego środka spożywczego, na korzyść konkurencji, której środek będzie 20-krotnie tańszy. Spowodowała to większościowa decyzja Rady Przejrzystości, włożenia wszystkich trzech środków żywnościowych do jednej grupy limitowej, co automatycznie zmieniło ich ceny. Spotka się to z dużą krytyką opinii publicznej jako przykład na sprytne „wycięcie konkurencji”.

Z tego względu uważam, że należy stworzyć dla **Neocate LCP** nową grupę limitową.

Członek Rady Przejrzystości,

Zadanie odrębne

Zgłaszam odrębne zadanie do decyzji Rady Przejrzystości w dniu 8 października 2012 roku dotyczące wniosków o:

- objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Neocate LCP, dieta -preparat złożony, proszek 400g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u niemowląt w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych”,

- objęcie refundacją środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Neocate Advance, dieta -preparat złożony, proszek 400g puszka; we wskazaniu: postępowanie dietetyczne u dzieci w wieku powyżej 1. roku życia w ciężkiej alergii na białka mleka krowiego oraz złożonej nietolerancji białek pokarmowych”.

W szczególności wyrażam odrębne zdanie odnośnie umieszczenia w.wy. preparatów Neocate w tej samej grupie limitowej z Nutramigenem.

Załączone do wniosków badania porównawcze omawianych preparatów z nutramigenem mają wartość jedynie doniesień wstępnych (ze względu na małe liczebności porównywanych grup) i na ich podstawie nie można rzetelnie naukowo ocenić ich wartości porównywanych preparatów.

Umieszczenie w jednej grupie limitowej środków Neocate i Nutramigenu spowoduje drastyczny wzrost kosztów Nutramigenu i narazi rodziny dzieci stosujących te preparaty na ponoszenie bardzo wysokich kosztów. Należy tego oczekiwać, ponieważ uwzględniając przyzwyczajenie małych dzieci do przyjmowanych środków spożywczych oraz brak przekonujących dowodów o przewadze lub takiej samej wartości preparatów Neocate, w porównaniu z Neocate, rodzinom tych dzieci będzie trudno zrezygnować ze stosowanych do tej pory preparatów Nutramigenu, co narazi je na drastycznie wyższe koszty..

Z opisanych powyżej względów uważam, że należy stworzyć dla Neocate nową grupę limitową.

9.10/2012