



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku
Gilenya (fingolimod)
we wskazaniu:**

Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gandolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-31/2015

Data ukończenia: 18.09.2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ABN	Association of British Neurologists
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CEEMSEG	Central and East European MS Expert Group
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EMSP	European Multiple Sclerosis Platform
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)

PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	10
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	12
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	13
3.5. Refundowane technologie medyczne	14
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	14
4. Ocena analizy klinicznej	16
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	16
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	16
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	16
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	17
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	17
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	18
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	19
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	19
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	20
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	22
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	22
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	22
4.3. Komentarz Agencji	25

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	26
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	26
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	26
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	28
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	29
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	29
5.2.2. Wyniki analizy progowej	29
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	29
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	31
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	32
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	32
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	33
5.4. Komentarz Agencji	33
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	34
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	34
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	34
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	35
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	36
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	37
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	37
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	37
6.4. Komentarz Agencji	38
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	39
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	40
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	42
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	44
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	45
11.1. Opinie ekspertów klinicznych	45
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	46
12. Kluczowe informacje i wnioski	47
13. Źródła.....	50
14. Załączniki.....	52

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.07.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.190.2015.6.KK

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480
 - Wnioskowane wskazanie:

„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 gandolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.”

Lek stosowany w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
-

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

Wnioskodawca
Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.07.2015 r., znak PLR.4600.190.2015.6.KK (data wpływu do AOTMiT 17.07.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 24.08.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-31/KOj/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.09.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.700.3.2015.DD z dnia 14.09.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 7 września 2015 r.
- Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 8 września 2015 r.
- Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 8 września 2015 r.
- Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa, 8 września 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480
Kod ATC	L04AA27
Substancja czynna	fingolimod (w postaci chlorowodoru).
Wnioskowane wskazanie	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 gandolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.
Dawkowanie	jedna kapsułka 0,5 mg, raz na dobę
Droga podania	podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fingolimod jest modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1. Fingolimod jest metabolizowany przez kinazę sfingozynową do czynnego metabolitu, fosforanu fingolimodu. Fosforan fingolimodu wiąże się w małych, nanomolarnych stężeniach z receptorem fosforanu sfingozyny 1 (S1P) zlokalizowanym na limfocytach i bez trudu przenika przez barierę krew-mózg, by następnie związać się z receptorem 1 fosforanu sfingozyny 1, znajdującym się na komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działając jako czynnościowy antagonist receptorów S1P na limfocytach, fosforan fingolimodu blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje ich redystrybucją, a nie utratą. Badania na zwierzętach wykazały, że w wyniku redystrybucji limfocytów zmniejsza się przenikanie chorobotwórczych limfocytów, w tym prozapalnych komórek Th17 do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania na zwierzętach i doświadczenia in vitro wskazują, że fingolimod może również działać poprzez wchodzenie w interakcje z receptorami S1P na komórkach nerwowych.

Źródło: ChPL Gilenya

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	17.03.2011 r., European Medicines Agency (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Gilenya jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego o dużej aktywności w następujących grupach pacjentów: – Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo 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 gandolinu w obrazach mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	W rozdziale: Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu zaznaczono, iż „Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.”

Źródło: ChPL Gilenya

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Gilenya nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1105.0, Fingolimod
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia substancją czynną fingolimod kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1.1. Wiek od 18 roku życia;</p> <p>1.2. Rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (RRMS) - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald (2010), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście, w którym w okresie kwalifikacji w obrazie T-2 zależnym stwierdzono obecność co najmniej 9 zmian lub obecność co najmniej 1 zmiany po wzmocnieniu gadolinem i spełnienie kryteriów określonych w pkt. 1.3 albo 1.4.;</p> <p>1.3. Pacjenci, u których stwierdza się brak odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru, definiowany jako spełnienie obu poniższych warunków:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych wymagających leczenia sterydami (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych, lub o 1 pkt w zakresie czterech lub większej liczby układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach leczenia (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p> <p>2) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>1.4. Szybko rozwijająca się, ciężka postać choroby rozpoznawana kiedy zostaną spełnione oba poniższe parametry :</p> <p>a) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt) b) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego - więcej niż jedna nowa zmiana GD(+) lub - więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian);

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia obecnego programu lekowego o włączenie fingolimodu jako opcję w leczeniu szybko rozwijającej się, ciężkiej, ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego.

Fingolimod w obecnej formie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” dostępny jest w

drugiej linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM (RRMS). W ramach leczenia wnioskowanego wskazania dostępny w tym programie lekowym jest natalizumab, stanowiący w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę komparator dla fingolimodu.

Wskazanie zawarte we wniosku jest zgodne z jednym ze wskazań rejestracyjnych według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Gilenya (fingolimod).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

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

Źródło: Szczeklik 2014

Klasyfikacja

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

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-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 spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Źródło: Szczeklik 2014, MSIF <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/> (data dostępu: 05.08.2015); PTRS http://www.ptsr.org.pl/pl/postaci_sm,104.asp (data dostępu: 05.08.2015)

Epidemiologia

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

Źródło: Szczeklik 2014, raport MSIF: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/> (data dostępu: 05.08.2015); dane MZ: http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf (data dostępu: 05.08.2015); dane PTRS: http://www.ptsr.org.pl/pl/sm_w_liczbach,107.asp (data dostępu: 05.08.2015).

Rokowanie

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

Źródło: Szczekliak 2014

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad AWA wystąpiono o opinie dot. wielkości wnioskowanej populacji do ekspertów klinicznych oraz organizacji reprezentujących pacjentów. Uzyskano odpowiedzi, iż populacja ta jest trudna do oszacowania („nie można w sposób wiarygodny oszacować grupy docelowej”) ale prawdopodobnie niewielka („nie jest mi również znana liczba osób z wysoce aktywną postacią choroby (...) – spodziewamy się, iż nie będzie to duża grupa pacjentów”). Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz wskazuje, iż liczebność wnioskowanej populacji wyniesie „ok. 100 chorych rocznie w ramach terapii 1-linii”.

Z danych NFZ wynika, iż liczba pacjentów stosujących fingolimod / natalizumab, którzy nie byli wcześniej leczeni octanem glatirameru lub interferonem w latach 2014-2015 wynosiła ok. 20/rok dla fingolimodu oraz ponad 60/rok dla natalizumabu.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 06-07.08.2015. Najważniejsze i najnowsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych odnoszących się do standardów terapii RES RRMS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2015 (Wielka Brytania)	W przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci (RES) RRMS (co najmniej dwa rzuty choroby w przeciągu roku oraz co najmniej jedna zmiana widoczna w MRI po wzmocnieniu Gd lub znaczący wzrost objętości zmian T2 zależnych w porównaniu z poprzednim MRI), NICE rekomenduje stosowanie natalizumabu.
ABN 2015 (Wielka Brytania)	U pacjentów z bardziej agresywnymi postaciami SM (w tym RES RRMS) Association of British Neurologists zaleca zastosowanie leków z kategorii o wyższej skuteczności, tj. natalizumab lub alemtzumab.
PTN 2012, (Polska)	U pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM (I linia leczenia RES RRSM) z rzutami i remisjami jako leki pierwszego rzutu można zastosować terapię natalizumabem lub fingolimodem .
CEM-Cat 2011 (Katalonia)	Algorytm eskalacji leczenia stwardnienia rozsianego obejmuje zastosowanie w przypadkach agresywnej choroby zastosowanie natalizumabu lub fingolimodu w ramach I linii leczenia. W algorytmie uwzględniono opcję zmiany terapii (zamiast eskalacji do terapii dalszych linii) pomiędzy ww. lekami.

W większości odnalezionych wytycznych u chorych na RES RRMS zaleca się podanie natalizumabu, jednakże część wytycznych wymienia również fingolimod.

W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii leczenia substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a, IFNB-1b lub octan glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi (AWMF 2014, CADTH 2013, PTN 2012) mogą być stosowane zamiennie

(terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne metody terapii, np. leczenie natalizumabem (II linia leczenia).

U pacjentów z wysoką aktywnością choroby rekomendowany jest głównie natalizumab. Poza natalizumabem wymienianym przez wszystkie organizacje, część z nich wskazuje również na fingolimod oraz alemtuzumab.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych, przedstawiciele Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Fundacji NeuroPozytywni. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii	[REDACTED]	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Natalizumab, ale w Polsce tyko u chorych JCV negatywnych.”	„Fingolimod (po niepowodzeniu leczenia interferonami) i natalizumab po niepowodzeniu leczenia interferonami i przypadku wysokiej aktywności choroby. Możliwe jest też, w przypadku wyjątkowej agresywności choroby, leczenie cytotastykami (mitoxantrone) jako leczenie ratunkowe, obarczone jednak poważnymi skutkami ubocznymi.”	„W powyższym wskazaniu stosuje się obecnie: - fingolimod (jak we wniosku); - natalizumab, o ile test na obecność przeciwciał anti-JCV jest ujemny; - leki ratunkowe, czyli cytostatyki (np. Imuran, mitoxantron); - brak aktywnego leczenia. W szczególnych przypadkach, jeśli pacjent, jeśli pacjent zdobędzie samodzielnie fundusze można sięgnąć po nier refundowany obecnie, ale ujęty we wskazaniach alemtuzumab (Lemtrada).”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Leczenie Mitoksantromem chorych z agresywną postacią SM-u w początkowej fazie choroby.”	Tysabri (natalizumab) w przypadku osób z bardzo agresywną postacią choroby i nie posiadających przeciwwskazań dla stosowania fingolimodu. Ewentualnie mitoxantrone.”	<ul style="list-style-type: none"> • natalizumab
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Czasami jest stosowany Mitoksantrom, ale ma on duże ograniczenia.”	„Mitoxantrone. Natalizumab ma cenę prawdopodobnie porównywalną z fingolimodem.”	„Natalizumab jest nieco tańszy od fingolimodu. Oczywiście jeszcze tańszym rozwiązaniem jest brak leczenia.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Natalizumab, ale skuteczność fingolimodu jest tyko nieznacznie mniejsza.”	„Natalizumab i fingolimod oceniane są podobnie pod względem skuteczności w ww. wskazaniu. Brak jest badań porównujących bezpośrednio lek do leku. Z całą pewnością oba są skuteczniejsze w ww, aniżeli interferony i octan glatirameru (...).”	<ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab • alemtuzumab
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab <p>„Jako III-linię dopuszcza się stosowanie mitoxantrone jako terapia ratunkowa.”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • fingolimod • natalizumab • alemtuzumab <p>Schemat podawania leków I i II linii zależnie od typu SM oraz aktywności choroby został przedstawiony przez EMSP.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2015.42 obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowany ze środków publicznych w Polsce jest natalizumab. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1116.0, Natalizumab							
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990084333	6 367,8	6 686,19	6 686,19	bezpłatne	0

Z danych publikowanych przez NFZ (komunikaty DGL) wynika, iż w roku 2014 zrefundowano 1 784 opakowań leku Tysabri za łączną kwotę ok. 11 mln zł co odpowiada kwocie refundacji 6 169,85 zł za opakowanie. Dostępne dane za rok 2015 wskazują na utrzymywanie się powyższych wartości – koszt za opakowanie za okres styczeń-maj 2015 r. wyniósł 6 174,05 zł. Powyższe wartości są niższe o ok. 500 zł za opakowanie od danych zawartych w obwieszczeniu MZ w sprawie leków refundowanych.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Natalizumab	„Natalizumab jest jedyną opcją terapeutyczną powszechnie stosowaną i finansowaną w Polsce u chorych na RES RRMS. Jest on stosowany i refundowany w ramach Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35).”	Wybór zasadny w części populacji RES RRMS. Komentarz pod tabelą.

Zgodnie z zapisami programu lekowego dla natalizumabu, lekiem tym nie mogą być leczeni (zgodnie z kryteriami włączenia) pacjenci, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV. Szacuje się, że obecność przeciwciał anti-JCV stwierdza się u około 50-60% chorych na stwardnienie rozsiane, w związku z czym prawdopodobnie więcej niż połowa pacjentów z RES RRMS nie będzie mogła otrzymać natalizumabu w ramach obecnego programu lekowego.

Wnioskodawca w uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych twierdzi, iż fingolimod „jest jedyną opcją leczenia dla chorych, u których zostanie stwierdzona obecność przeciwciał anti-JCV”. O ile prawdą jest, iż poza natalizumabem brak jest innych leków z tak precyzyjnie zawężonym wskazaniem (RES RRMS), o tyle należy zauważyć, iż są na rynku dostępne leki zarejestrowane we wskazaniach szerszych, czyli uwzględniających wnioskowaną populację. Z leków dostępnych w programach lekowych są to interferon beta oraz octan glatirameru.

W opinii analityków Agencji część pacjentów wyłączonych z leczenia natalizumabem w ramach programu lekowego może być leczona w innych programach lekowych (interferon beta, octan glatirameru), jednakże w ramach uzyskanych od ekspertów klinicznych i organizacji reprezentujących pacjentów odpowiedzi odnośnie alternatywnych metod leczenia w populacji wnioskowanej żadna z opinii nie wskazywała tych dwóch leków. Wskazywany był natomiast mitoksantron.

W większości wytycznych mitoksantron wskazywany jest jako kolejna (po natalizumabie lub fingolimodzie) linia leczenia, określana niekiedy ratunkową. Ze względu na jego profil bezpieczeństwa lek ten będzie stosowany najprawdopodobniej jedynie u wybranych pacjentów. Jest to zgodne ze stanowiskiem prof. Danuty Ryglewicz, która w swojej opinii wskazuje, iż „ponieważ w populacji polskiej, podobnie jak w innych krajach u ok. 60% chorych ze stwardnieniem rozsianym stwierdza się przeciwciała anti JCV, ponad połowa chorych z agresywną postacią SM-u stwierdzaną od początku choroby nie ma dostępu do odpowiedniego leczenia. U tych chorych brak możliwości leczenia powoduje szybkie narastanie niepełnosprawności w związku z szybko postępującym procesem zwyrodnieniowym, który jest stymulowany przez aktywny proces zapalny. Dla chorych z przeciwciałami anti JCV oraz agresywną postacią rzutowo-remisyjną SM-u, definiowaną jako występowanie w ciągu roku 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność oraz obecnością określonych zmian w badaniu RM Fingolimod jest jedyną możliwą opcją leczenia.”

Wobec nietypowej sytuacji w polskim systemie refundacyjnym, czyli braku możliwości leczenia natalizumabem w części populacji pacjentów z RES RRMS, wydaje się, iż właściwym było uwzględnienie braku leczenia i/lub mitoksantronu jako drugiego komparatora w analizie.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu z natalizumabem (II etap) lub, jeśli badania takie nie zostaną odnalezione, badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie tych leków (III etap).

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Uwagi oceniającego
Etap II			
Populacja	chorzy na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI	niezgodna z kryteriami włączenia	Populacja zgodna z ChPL. Zgodnie z projektem programu lekowego leczone mogą być osoby od 18 r.ż. W kryteriach selekcji badań do przeglądu systematycznego brak kryterium wieku pacjentów.
Interwencja	fingolimod p.o. w dawce 0,5 mg;	inna niż w kryteriach włączenia	–
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • natalizumab i.v. w dawce 300 mg, • dowolny [^]; • brak (badania jednoramienne); 	inny niż w kryteriach włączenia	–
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: roczna częstość rzutów, progresja choroby, zmiany w obrazie MRI;	niezgodne z założonymi	Wnioskodawca pominął punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa. Jednakże ocena bezpieczeństwa została ostatecznie przedstawiona w analizach wnioskodawcy..
Typ badań	badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji), abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań włączonych do analizy	inne niż w kryteriach włączenia	–
Inne kryteria	publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	inne niż w kryteriach włączenia	–

[^] w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących fingolimod z natalizumabem

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline i Embase, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 7.01.2015 dla II etapu wyszukiwania oraz 9.01.2015 dla III etapu wyszukiwania.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. W II etapie zastosowano ogólne hasła dotyczące populacji (RES RRMS), interwencji (fingolimod) oraz komparatorów

(natalizumab lub dowolny, w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących FIN vs NAT). W III etapie szukano badań porównujących natalizumab z interferonem beta-1 lub z placebo. W obu strategiach nie zastosowano ograniczeń do punktów końcowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline i Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji chorych na stwardnienie rozsiane oraz substancji fingolimod i natalizumab. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.09.2015 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym badanie FREEDOMS porównujące fingolimod z placebo oraz AFFIRM porównujące natalizumab z placebo. W obu badaniach populację stanowiły osoby dorosłe z nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. W AKL wnioskodawcy ocenę skuteczności przeprowadzono w subpopulacjach pacjentów z RES RRMS. W celu oceny skuteczności fingolimodu przeprowadzono porównanie pośrednie obu włączonych do analizy badań.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>FREEDOMS (Francis 2014, Kappos 2014, Kremenchutzky 2014, Devonshire 2012, Radue 2012, Kappos 2010, EMA 2011, abstrakty konferencyjne Radue 2012a, Havrdova 201156 oraz Materiały od Zamawiającego)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A: FIN 0,5 mg/dz. p.o. Grupa B: FIN 1,25 mg/dz. p.o. Grupa C: PLC</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 425 (w tym 48 z RES) Grupa B: 429 Grupa C: 418 (w tym 37 z RES)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 18-55$ r.ż.; • RRSM rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2005 roku; • ≥ 1 rzut choroby w czasie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat; • stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0-5,5; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> AKL wnioskodawcy (str. 198)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość rzutów (definiowana jako liczba potwierdzonych rzutów na rok); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego rzutu; • zmiana punktacji w skalach EDSS i MSFC; • czas do progresji niesprawności potwierdzonej po 3 lub 6 miesiącach; • skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 3 lub 6 miesięcy progresji niesprawności; • średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd; • liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych; • profil bezpieczeństwa.
<p>AFFIRM (Kappos 2013, AWA 2012, Phillips 2011, Havrdova 2009, Hutchinson 2009, Rudick 2009, Miller 2007, Polman 2006, Soon 2006)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec and Elan Pharmaceuticals;</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, potrójnie zaślepienie.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa A: NAT 300 mg/dz. i.v. Grupa B: PLC</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 627 (w tym 148 z RES) Grupa B: 315 (w tym 61 z RES)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 18-50$ r.ż.; • RRMS rozpoznane wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2001 roku; • stan niepełnosprawności wg skali EDSS: 0,0-5,0; • zmiany związane z rozwojem SM stwierdzone w czasie badania MRI; • ≥ 1 potwierdzony w dokumentacji medycznej rzut choroby w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> AKL wnioskodawcy (str. 202)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość rzutów • skumulowane prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji niesprawności; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd; • liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych; • liczba pacjentów bez rzutów choroby; • czas do progresji niesprawności mierzonej w skali MSFC; • profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 11.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Oba badania włączone do AKL (FREEDOMS oraz AFFIRM) zostały ocenione przez wnioskodawcę na maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5 pkt.). W opinii analityków Agencji badanie AFFIRM powinno zostać ocenione na 4/5 punktów w skali Jadad. W publikacji brak jest informacji o sposobie maskowania otrzymywanego przez pacjentów PLC. Randomizacja pacjentów do poszczególnych grup w obu badaniach została w opinii analityków przeprowadzona prawidłowo. W omawianych próbach klinicznych podano przyczyny wykluczenia pacjentów z badania, z podziałem na poszczególne grupy. W badaniach testowano hipotezę superiority, co jest podejściem prawidłowym, biorąc pod uwagę, że interwencję (FIN i NAT) porównywano z placebo. W badaniu FREEDOMS wyniki dotyczące efektywności klinicznej analizowane były dla populacji ITT, w badaniu AFFIRM nie została uwzględniona ta informacja, ale przedstawione wyniki wskazują na uwzględnieniu w analizie wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W ramach przeglądu nie odnaleziono opracowań wtórnych (...). Nie odnaleziono także badań obserwacyjnych w populacji docelowej, jednak analiza została uzupełniona o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące także z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu;
- Analiza skuteczności została przedstawiona jedynie dla I linii leczenia w populacji RES RRMS, mimo że wnioskowana populacja nie definiuje linii leczenia. Zestawienie danych dla fingolimodu w II linii leczenia u chorych na RES RRMS w porównaniu pośrednim z natalizumabem nie było możliwe, ponieważ w badaniu AFFIRM chorzy w populacji docelowej nie byli uprzednio leczeni (...);
- Definicja utrwalonej progresji stwardnienia rozsianego w badaniu FREEDOMS nieznacznie różniła się od definicji tego punktu końcowego w badaniu AFFIRM. Ponieważ różnice w sposobie definiowania nie były znaczne, a definicja przyjęta w badaniu FREEDOMS była bardziej konserwatywna niż ta w badaniu AFFIRM, zdecydowano o zestawieniu wyników dla tego punktu końcowego w ramach porównania pośredniego;
- Część punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa w publikacji Kappos 2014 pokrywała się z punktami końcowymi z publikacji Kappos 2010, przy czym dla niektórych z tych punktów podano rozbieżne dane (...);
- Część wyników przedstawiono na podstawie danych z abstraktów konferencyjnych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Do najbardziej istotnych ograniczeń w analizie wnioskodawcy w opinii analityków należy oparcie wyników dotyczących skuteczności na danych pochodzących z plakatów konferencyjnych (3 z 5 punktów końcowych dla badania FREEDOMS, oceniających skuteczność wnioskowanego leku). Wyniki pochodzące z tego typu źródeł cechują się niższą wiarygodnością niż publikacje pełnotekstowe.
- Populacja ogólna włączona do badania FREEDOMS jest zbliżona do populacji ogólnej z badania AFFIRM, pod względem wieku, rozkładu płci, oceny w skali EDSS. Różnice w grupie FIN oraz NAT odnotowano m.in. dla mediany czasu od wystąpienia pierwszych objawów MS (6,6 lat dla FIN oraz 5 lat w grupie NAT), dla odsetka pacjentów wcześniej już leczonych (40% vs 10%) oraz dla średnich objętości ognisk demielinizacyjnych oznaczonych za pomocą gadolinu w obrazach T2 zależnych (6 127,7 mm³ vs 15 627,4 mm³). Dodatkowo w publikacjach do badań brak jest szczegółowej charakterystyki pacjentów z podgrupy RES RRMS, umożliwiającej porównanie obu włączonych do analizy skuteczności populacji.
- Populacja RES RRMS z badania FREEDOMS definiowana była jako obecność co najmniej jednej zmiany Gd⁺ w chwili włączenia do badania i wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację. W badaniu AFFIRM natomiast pacjentów z wysoką aktywnością RRMS definiowano jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w roku poprzedzającym kwalifikację do badania oraz obecność co najmniej jednej zmiany oznaczonej gadolinem w obrazach T1-zależnych w chwili włączenia do badania. Zgodnie z kryteriami do programu lekowego włączeni zostają pacjenci z co najmniej 2 rzutami choroby wymagającymi leczenia sterydami powodującymi niesprawność i zostaną odnotowane zmiany tj. więcej niż 1 nowa zmiana GD⁺ lub więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2, w związku z tym populacje z włączonych badań nie spełniają całkowicie kryteriów włączenia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy badania prezentowali wyniki dla zmiennych ciągłych w formie średniej różnicy (MD), natomiast dla zmiennych dychotomicznych – w formie ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyk (RD). W wyniku braku randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących FIN z NAT, porównanie obu

interwencji wykonano metodą pośrednią (wykorzystując metodę Buchera) przez wspólny komparator jakim było placebo. Podejście to jest zgodne z aktualnie obowiązującymi w Polsce wytycznymi HTA, w związku z czym należy je uznać za poprawne.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie FIN vs NAT w populacji RES RRMS, dlatego w ramach analizy skuteczności wykonano porównanie pośrednie FIN vs NAT w populacji RES RRMS (wspólną referencję stanowiło PLC), w związku z czym wnioskowanie na jego podstawie może być związane z określoną niepewnością.
- W ramach analizy bezpieczeństwa wykonanie porównania pośredniego FIN vs NAT w populacji RES RRMS nie było możliwe. Przyjęto zatem podejście, zdaniem analityków, związane z najmniejszymi ograniczeniami i przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania FREEDOMS (wykorzystanego w ocenie skuteczności) w populacji RRMS dla porównania FIN vs PLC.
- Wnioskowanie na temat bezpieczeństwa fingolimodu w populacji docelowej na podstawie wyników dla populacji RRMS może być związane z określoną niepewnością, jednak należy podkreślić, że wykonano rozbudowaną dodatkową analizę bezpieczeństwa (także na podstawie danych po wprowadzeniu leku do obrotu) fingolimodu oraz natalizumabu, która w znacznym stopniu może uzupełnić wnioskowanie.
- W przypadku punktów końcowych liczba zmian widocznych po wzmocnieniu Gd oraz liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych zestawiono ze sobą estymowane wyniki pochodzące z badania FREEDOMS i wyniki z badania AFFIRM, w którym dane nie były estymowane;
- Część wyników odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ze względu na niewielką populację pacjentów z RES RRMS, przeprowadzona przez wnioskodawcę synteza ilościowa (porównanie pośrednie) może nie posiadać wystarczającej mocy statystycznej aby wykazać różnice pomiędzy aktywnymi terapiami (fingolimod, natalizumab), nawet jeżeli takie istnieją. Populacja RES RRMS stanowiła jedynie część pacjentów włączanych do badań dla obydwu leków, w związku z czym wyniki dla tak zdefiniowanej grupy pacjentów będą charakteryzowały się większą niepewnością, co przełoży się bezpośrednio na niższą moc statystyczną.
- Pomimo zbliżonych kryteriów włączenia, wyniki zdrowotne w grupach kontrolnych we wnioskowanej populacji w obydwu badaniach wskazują na dość znaczne różnice, w szczególności w zakresie częstości rzutów oraz liczby zmian po wzmocnieniu Gd. Powyższe różnice mogą mieć wpływ na wielkość zmian w poszczególnych badaniach, co może przełożyć się na względną efektywność w porównaniu pośrednim. Brak jest dokładnych charakterystyk porównywanych populacji, co uniemożliwia wyjaśnienie powyższych różnic.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu FREEDOMS do podgrupy pacjentów z RES RRMS włączono 48 osób poddanych terapii FIN oraz 37 przyjmujących PLC. Średnia wieku dla wszystkich pacjentów z RRMS wyniosła 36,6 lat dla grupy FIN oraz 37,2 lat dla grupy PLC. Średnia punktów w skali EDSS wyniosła kolejno 2,3 vs 2,5. W publikacjach do badania nie przedstawiono danych demograficznych dla subpopulacji RES RRMS.

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT została oceniona na podstawie porównania pośredniego punktów końcowych z badań FREEDOMS (publikacja Devonshire 2012 oraz abstrakty konferencyjne Havrdova 2011 i Radue 2012a) oraz AFFIRM (publikacje Hutchinson 2009, AWA 2012). W obu badaniach okres obserwacji wynosił 24 miesiące. Wśród punktów końcowych uwzględniono min. roczną częstość rzutów. Zgodnie z wynikami porównania pośredniego nie ma istotnie statystycznych różnic w rocznej częstości rzutów między grupą FIN oraz NAT. Różnic między ocenianymi grupami nie odnotowano także w ocenie liczby zmian widocznych po wzmocnieniu Gd oraz w liczbie nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych. Należy jednak zauważyć, że pomimo braku statystycznych różnic między ocenianymi interwencjami, lepsze wyniki w omawianych punktach końcowych uzyskali pacjenci stosujący NAT, niż FIN. Brak istotnie statystycznie różnic może wynikać z małej liczebności grup. Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności FIN vs NAT

Badanie	FIN/NAT		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N		
Roczna liczba rzutów [rzut/rok]						
FREEDOMS	0,24 (0,42)	48	0,74 (0,97)	37	-0,50 (-0,83; -0,17)	0,68 (-0,09; 1,45)
AFFIRM	0,28 (b/d)	148	1,46 (b/d)	61	-1,18 (-1,88; -0,48)	
Liczba zmian po wzmocnieniu Gd						
FREEDOMS	0,55 (1,71)	40	1,4 (4,11)	30	-0,85 (-2,41; 0,71)	1,85 (-0,62; 4,32)
AFFIRM	0,50 (2,80)	148	3,2 (7,40)	61	-2,70 (-4,61; -0,79)	
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych						
FREEDOMS	6,3 (10,81)	40	17,2 (29,30)	30	-10,90 (-21,91; 0,11)	4,00 (-8,83; 16,83)
AFFIRM	4,2 (17,80)	148	19,1 (23,60)	61	-14,90 (-21,48; -8,32)	

Pośrednie porównanie badań FREEDOMS oraz AFFIRM nie wykazało istotnych statystycznie różnic między liczbą chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją MS z grupy FIN i NAT. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności FIN vs NAT

Badanie	FIN/NAT		PLC		OR (95% CI)	OR (95% CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
Liczba chorych z utrwaloną przez 12 tyg. progresją MS						
FREEDOMS	7 (14,6)	48	8 (21,6)	37	0,62 (0,20; 1,90)	1,55 (0,41; 5,91)
AFFIRM	21 (14,2)	148	18 (29,5)	61	0,40 (0,19; 0,81)	

W trakcie 24 miesięcy nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozsianego. Zgodnie z publikacjami do badań prawdopodobieństwo utrwalonej przez 12 tygodni progresji MS było wyższe w grupach PLC i wyniosło HR=0,73 (0,25; 2,07) w badaniu FREEDOMS oraz HR=0,47 (0,24; 0,93). Porównanie obu wyników nie wykazało istotnie statystycznie różnic między FIN i NAT.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W związku z ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę w AKL, w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania FREEDOMS w populacji ogólnej RRMS dla porównania FIN vs PLC.

I linia leczenia

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla I linii leczenia chorych z RRMS wnioskodawca oparł na publikacji Kremenutzky 2014. W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki dla wybranych punktów końcowych, m.in. występujących najczęściej (tj. u $\geq 10\%$ chorych) oraz tych, dla których różnice pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie (wyniki IS **pogrubiono**). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa znajdują się w AKL Wnioskodawcy.

W ciągu 24 miesięcy zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych, tj. 93,4% w grupie FIN oraz u 91,6% w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie PLC (12,9%) niż w grupie FIN (9,0%), jednak różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. u $\geq 10\%$ chorych) w grupie FIN wskazano: zapalenie nosogardzieli (26,2%), ból głowy (23,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (18,4%), zakażenie wirusem grypy (13,9%), ból pleców (13,1%), biegunkę (11,1%), zwiększoną aktywność ALAT (11,1%) oraz zmęczenie (10,2%).

Wśród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, gdzie różnica między badanymi grupami była istotna statystycznie na niekorzyść FIN, odnotowano migreny, biegunki, bóle pleców oraz nieprawidłowości w

badaniach laboratoryjnych czynności wątroby, tj. wzrost aktywności ALAT oraz GGT. Szczegółowe wyniki dotyczące analizy bezpieczeństwa znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane ogółem	228 (93,4)	244	228 (91,6)	249	1,31 (0,67; 2,58)	0,02 (-0,03; 0,07)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	22 (9,0)		32 (12,9)		0,67 (0,38; 1,19)	-0,04 (-0,09; 0,02)
Ból głowy	57 (23,4)		46 (18,5)		1,35 (0,87; 2,08)	0,05 (-0,02; 0,12)
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	13 (5,3)		10 (4,0)		1,35 (0,58; 3,13)	0,01 (-0,02; 0,05)
Zaburzenia pamięci	1 (0,4)		3 (1,2)		0,34 (0,03; 3,27)	-0,01 (-0,02; 0,01)
Migrena	9 (3,7)		2 (0,8)		4,73 (1,01; 22,12)	0,03 (0,003; 0,05)
Zmęczenie	25 (10,2)		23 (9,2)		1,12 (0,62; 2,04)	0,01 (-0,04; 0,06)
Ból pleców	32 (13,1)		17 (6,8)		2,06 (1,11; 3,82)	0,06 (0,01; 0,12)
Ból kończyn	15 (6,1)		16 (6,4)		0,95 (0,46; 1,97)	-0,003 (-0,05; 0,04)
Ból stawów	12 (4,9)		16 (6,4)		0,75 (0,35; 1,63)	-0,02 (-0,06; 0,03)
Upadek	3 (1,2)		5 (2,0)		0,61 (0,14; 2,57)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Wzrost aktywność ALAT	27 (11,1)		10 (4,0)		2,97 (1,41; 6,29)	0,07 (0,02; 0,12)
Wzrost aktywności GGT	11 (4,5)		3 (1,2)		3,87 (1,07; 14,05)	0,03 (0,004; 0,06)
Biegunka	27 (11,1)		14 (5,6)		2,09 (1,07; 4,09)	0,05 (0,01; 0,10)
Zapalenie nosogardzieli	64 (26,2)		66 (26,5)		0,99 (0,66; 1,47)	-0,003 (-0,08; 0,08)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	45 (18,4)		48 (19,3)		0,95 (0,60; 1,49)	-0,01 (-0,08; 0,06)
Zakażenie wirusem grypy	34 (13,9)		22 (8,8)		1,67 (0,95; 2,95)	0,05 (-0,005; 0,11)

I i II linia leczenia

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla I i II linii leczenia łącznie, wnioskodawca przedstawił w oparciu o publikacje Francis 2014, Kappos 2014, Kappos 2010 oraz EMA 2011.

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej wskazują, iż zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 94,4% pacjentów przyjmujących FIN oraz u 92,6% z grupy PLC - różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia wystąpiły u 82% pacjentów w grupie FIN oraz u 77% pacjentów w grupie PLC. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w grupie FIN (10,1%) niż w grupie PLC (13,4%), jednak różnice między grupami również nie wykazały znamienności statystycznej. W badaniu odnotowano zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia u 15 (3,5%) pacjentów w grupie FIN oraz u 24 (5,7%) pacjentów w grupie PLC, jednakże różnice te nie wykazały znamienności statystycznej. Podobnie w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu – odnotowane różnice między grupami nie wykazały istotności statystycznej. W badaniu FREEDOMS nie odnotowano przypadku wystąpienia zgonu wśród pacjentów otrzymujących FIN w dawce 0,5 mg, natomiast w grupie otrzymującej PLC odnotowano 2 zgony (jeden zgon spowodowany był zatorowością płucną, drugi wypadkiem drogowym).

Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – ogółem

Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane ogółem	401 (94,4)	425	387 (92,6)	418	1,34 (0,77; 2,32)	0,02 (-0,02; 0,05)
Zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia*	b/d (82)		b/d (77)		-	-

Punkt końcowy	FIN		PLC		OR (95%CI)	RD (95%CI)
	n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	43 (10,1)		56 (13,4)		0,73 (0,48; 1,11)	-0,03 (-0,08; 0,01)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	15 (3,5)		24 (5,7)		0,60 (0,31; 1,16)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	13 (3,1)		18 (4,3)		0,70 (0,34; 1,45)	-0,01 (-0,04; 0,01)

*w publikacji podano jedynie odsetki chorych, w związku z czym niemożliwe było obliczenie parametrów OR i RD

Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych w I i II linii leczenia istotne statystycznie różnice między grupami, na niekorzyść FIN wystąpiły w odniesieniu do: zakażenia dolnych dróg oddechowych lub płuc 9,6% pacjentów w grupie FIN vs 6,0% w grupie PLC, zapalenia oskrzeli 8,0% FIN vs 3,6% PLC, limfopenii 3,5% FIN vs 0,5% PLC, leukopenii 2,8% FIN vs 0,2% PLC, biegunki 11,8% FIN vs 7,4% PLC, bólu pleców 11,8% FIN vs 6,9% PLC, wzrostu ciśnienia rozkurczowego ≥ 100 mm Hg 7,3% FIN vs 4,1% PLC, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby (tj. wzrost aktywności ALAT, AspAT, GGT, enzymów wątrobowych, aminotransferaz i nieprawidłowy wynik testów czynności wątroby lub nieprawidłowe stężenie GGT) 15,8% FIN vs 5,0% PLC, wzrostu aktywności ALAT ogółem oraz $\geq 3 \times$ GGN 8,5% FIN vs 1,7% PLC, wzrostu aktywności GGT 5,2% FIN vs 1,0% PLC oraz wzrostu aktywności enzymów wątrobowych 3,3% FIN vs 0,2% PLC.

Znamienne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść FIN zaobserwowano także w przypadku średnich wartości parametrów biochemicznych i hematologicznych tj. średniej liczby białych krwinek, limfocytów, neutrofilów oraz średniej aktywności ALAT.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano w odniesieniu do części zdarzeń szczególnego zainteresowania, tj.: bradykardii, bradyarytmii, bradykardii zatokowej oraz bloku przedsionkowo-komorowego.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. u $\geq 10\%$ chorych) w grupie FIN w badaniu wskazano: zakażenia górnych dróg oddechowych (49,9%), zapalenie nosogardzieli (27,1%), ból głowy (25,2%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby (15,8%), zakażenie wirusem grypy (12,9%), ból pleców (11,8%), biegunkę (11,8%), zmęczenie (11,3%) oraz kaszel (10,1%).

Szczegółowe wyniki dostępne w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7.12. Ocena bezpieczeństwa FIN vs PLC w populacji RRMS – I i II linia leczenia.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dla wnioskowanej populacji.

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

ChPL Gilenya

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

obserwowanych w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z uwzględnieniem różnic w czasie trwania badania.”

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

– Bradyarytmia

„Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya powoduje przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i może być również związane z wydłużeniem przewodzenia przedsionkowo-komorowego, w tym sporadycznych przypadków przemijającego, samoistnie ustępującego pełnego bloku przedsionkowo-komorowego. (...)U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie EKG i pomiar ciśnienia krwi przed i po 6 godzinach od podania pierwszej dawki produktu leczniczego Gilenya. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani przez 6 godzin w kierunku objawów bradykardii z cogodzinnym pomiarem tętna i ciśnienia krwi. Zaleca się prowadzenie ciągłego (w czasie rzeczywistym) monitorowania za pomocą badania EKG w tym 6-godzinnym okresie”

– Odstęp QT

„W badaniu dotyczącym wpływu dawek 1,25 mg lub 2,5 mg fingolimodu w stanie stacjonarnym na odstęp QT, przy utrzymującym się ujemnym efekcie chronotropowym, leczenie fingolimodem powodowało wydłużenie QTcI, z górną granicą 90% CI $\leq 13,0$ ms. Brak jest związku pomiędzy dawką lub ekspozycją na fingolimod a wydłużeniem QTcI. Brak jest jednoznacznych danych o zwiększonej częstości występowania odchyłek w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem. (...) Należy unikać stosowania produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstęp QTc u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, na przykład hipokaliemią lub wrodzonym wydłużeniem odstępu QT”.

– Zakażenia

„Działanie produktu leczniczego Gilenya na układ immunologiczny może zwiększać ryzyko zakażeń. (...) Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (zakażenia grzybiczego) (...)Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya, powinny być dostępne aktualne (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi(...), należy dokonać oceny odporności pacjentów na wirus ospy wietrznej.”

– Obrzęk płamki

„Obrzęk płamki w połączeniu z objawami ocznymi lub bez tych objawów zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg, przy czym występował on głównie w ciągu pierwszych 3-4 miesięcy leczenia. Z tego względu po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Jeśli w którymkolwiek momencie leczenia pacjenci zgłaszają zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić badanie dna oka, obejmujące badanie płamki. (...)Zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Gilenya, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk płamki. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia produktem leczniczym Gilenya po ustąpieniu obrzęku płamki, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta.”

– Czynność wątroby

„U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych produktem leczniczym Gilenya zgłaszano wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zwłaszcza aminotransferazy alaninowej (ALT), ale także gamma-glutamylotransferazy (GGT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST). (...) Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gilenya należy zapoznać się z ostatnimi (tj. uzyskanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wynikami badań aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny(...) W razie wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby (...) należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i przerwać podawanie produktu leczniczego Gilenya, jeśli badania potwierdzą znaczne uszkodzenie wątroby.”

– Działania na układ oddechowy

„Podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV1) i zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO).”

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

„W badaniach klinicznych oraz w okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu, po zastosowaniu dawki 0,5 mg zgłaszano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). (...)W przypadku podejrzenia zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), leczenie produktem leczniczym Gilenya należy przerwać.”

Dokumenty EMA (PRAC) 2015

W dokumencie EMA z 2015 r. wskazano na konieczność wprowadzenia zmian w zapisie ChPL oraz zamieszczenia PML (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia) w planie zarządzania ryzykiem jako

ważne rozpoznane ryzyko (w części dotyczącej ryzyka wystąpienia zakażeń). Ryzyko to należy uwzględnić w przewodniku dla lekarza przepisującego produkt, a PML należy ściśle kontrolować w przyszłych raportach PSUR.

Komunikaty FDA

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

W odnalezionym dokumencie na stronie [FDA z 2014 r.](#) zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak: bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy (w badaniach klinicznych objawowa bradykardia po podaniu pierwszej dawki leku była zgłaszana w przypadku 0,5% chorych stosujących fingolimod. Blok przedsionkowo-komorowy I lub II stopnia w badaniach klinicznych po podaniu pierwszej dawki leku występował u 0,1% chorych stosujących fingolimod. Oba zaburzenia nie występowały w przypadku chorych stosujących placebo.), zakażenia (produkt leczniczy Gilenya wywołuje zależne od dawki zmniejszenie liczby limfocytów w krwi obwodowej do 20-30% wartości wyjściowych), obrzęk płamki (w badaniach klinicznych obrzęk płamki, w tym w połączeniu z innymi zaburzeniami widzenia występował u 0,4% chorych stosujących FIN i 0,1% w grupie PLC. U większości chorych obrzęk płamki ustąpił samoistnie lub po podaniu leczenia po przerwaniu stosowania leku badanego), zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, zaburzenia w obrębie układu oddechowego (podczas stosowania FIN obserwowano zależne od dawki zmniejszenie FEV1 i DLCO, które ustępowało po zaprzestaniu leczenia), uszkodzenie wątroby (w badaniach klinicznych obserwowano 3- i 5-krotny wzrost aktywności ALAT powyżej GGN. Aktywność transaminaz w surowicy wracała do poziomu normalnego w czasie około 2 miesięcy po przerwaniu leczenia fingolimodem. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących zaburzenia czynności wątroby należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych), uszkodzenie płodu, nadciśnienie.

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

Komunikaty URPL

URPL 2015

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

URPL 2013

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

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

URPL 2012

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

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

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

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

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

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

PSUR

W AKL wnioskodawca przedstawił wyniki raportu w Rozdz. 7.14.1. Sam raport nie został jednak załączony do materiałów przekazanych wraz z wnioskiem refundacyjnym, w związku z czym nie jest możliwa weryfikacja wniosków przedstawionych w AKL wnioskodawcy.

Podsumowanie dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy przedstawiono informacje w zakresie informacji dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa, pochodzące z dokumentów wydanych przez URPL, EMA oraz FDA.

W dokumentach odnalezionych w czasie dodatkowej oceny bezpieczeństwa wskazano na występowanie związanego ze stosowaniem fingolimodu ryzyka rozwoju bradykardii i bloku przedsionkowo-komorowego po przyjęciu pierwszej dawki. Fingolimod może również zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń oraz zespołu fagocytarnego. Wśród innych zagrożeń związanych ze stosowaniem fingolimodu w odnalezionych dokumentach wymieniono: obrzęk płamki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost ciśnienia krwi, zmniejszenie FEV1 i DLCO, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, nadwrażliwość i toksyczny wpływ na płodność.

W badaniach klinicznych przedstawionych w AKL nie odnotowano przypadków wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z SM, którzy byli leczeni fingolimodem. Jednakże, w najnowszych komunikatach i dokumentach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Gilenya (tj. URPL 2015, FDA 2015 oraz EMA/PRAC 2015) wskazane jest występowanie PML u pacjentów z SM, przyjmujących FIN, bez wcześniejszego leczenia natalizumabem lub innymi lekami immunosupresyjnym w wywiadzie. W dokumencie EMA (PRAC) wskazano ponadto na konieczność wprowadzenia zmian w zapisie ChPL oraz zamieszczenia PML (postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia) w planie zarządzania ryzykiem jako ważne rozpoznane ryzyko (w części dotyczącej ryzyka wystąpienia zakażeń).

Analicy Agencji odnaleźli dodatkowo komunikat wydany przez firmę Novartis¹ informujący o trzecim przypadku wystąpienia PML u pacjenta z nawracającą postacią SM, leczonego fingolimodem, bez wcześniejszej terapii natalizumabem).

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (fingolimod w populacji RES RRMS). Przeglądów takich nie odnaleziono również w trakcie wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji.

W ramach wniosków końcowych z AKL wnioskodawca wskazuje, iż „analiza skuteczności fingolimodu w porównaniu z natalizumabem nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla z żadnego z punktów końcowych. Brak różnic wskazuje na zbliżoną skuteczność obu leków”. Powyższe stwierdzenie jest w opinii analityków Agencji wątpliwe. Należy zauważyć, iż fakt niewykazania istotnych statystycznie różnic nie dowodzi ich braku. Dodatkowo należy mieć na uwadze, iż wnioskowana populacja jest mała, w badaniach klinicznych obydwu leków stanowiła mniej niż 25% całej populacji. Dodatkowo ze względu na brak badań bezpośrednich wykonano porównanie pośrednie dwóch aktywnych interwencji. Oba powyższe fakty wskazują, iż wyciąganie wniosków o braku różnic w skuteczności obydwu interwencji na podstawie dostępnych obecnie danych jest nieprawidłowe.

¹ <https://www.novartis.com/news/statements/gilenya-information-center> (dostęp z dn. 16.09.2015 r.)

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce fingolimodu (Gilenya) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego. Lek ma być dostępny w ramach istniejącego obecnie programu lekowego: Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)².

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów

Porównywane interwencje

fingolimod vs natalizumab

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Społeczna²

Horyzont czasowy

Dożywotni (40 lat)

Dyskontowanie

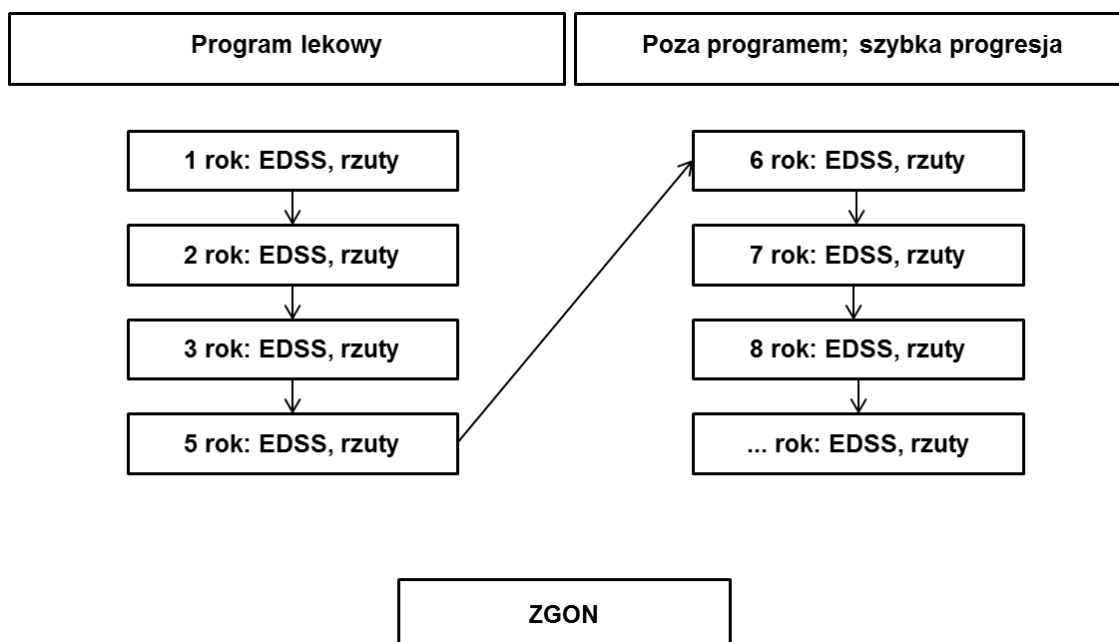
Koszty 5%, efekty 3,5%

Model

W celu porównania opłacalności stosowania fingolimodu vs. natalizumabu w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 rok. Model wnioskodawcy operuje na średnich wartościach stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i rocznej częstości rzutów choroby ARR. Wartości te (w trakcie terapii) oparto na wynikach badań AFFIRM oraz FREEDOMS, zaś po zakończeniu leczenia, modelowanie wykonano w oparciu o przedstawione w polskiej publikacji Siger 2011 trendy pogarszania stanu zdrowia chorych po zaprzestaniu leczenia w populacji chorych na stwardnienie rozsiane (ogółem). Nie modelowano występowania działań niepożądanych i wyodrębnionych kosztów z nimi związanych. W modelu uwzględniono jedynie możliwość progresji pomiędzy poszczególnymi stanami EDSS (nie uwzględniono możliwości polepszenia stanu chorego, czy też pozostania w tym samym stanie EDSS – również w okresie terapii w PL). W modelu przyjęto, że wszyscy chorzy po osiągnięciu wartości równiej 10 na skali EDSS przechodzą do stanu ZGON. Czas trwania leczenia w PL wynosi maksymalnie 5 lat, zaś po tym okresie, leczenie w PL zostaje zaprzestane oraz następuje jedynie naturalny postęp choroby.

² uwzględniająca koszty pośrednie związane ze stratą produktywności chorego, spadkiem użyteczności opiekunów.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



Ograniczenia według wnioskodawcy

- „W przypadku (...) niepełnosprawności w skali EDSS odnalezione publikacje nie pozwalały na porównanie alternatywnych terapii – nie oceniano punktu końcowego związanego z EDSS. Konieczne było założenie, że EDSS nie zmienia się w trakcie terapii fingolimodem bądź natalizumabem. Założenie o braku różnic w progresji niepełnosprawności w skali EDSS na podstawie faktu braku oceny tego parametru w badaniach jest założeniem jedynym możliwym w obliczu dostępnych danych niestwierdzających różnic między skutecznością porównywanych terapii w tym zakresie.”
- „Wykorzystanie w analizie danych z publikacji Siger 2011 mówiących o progresji choroby po zaprzestaniu leczenia, zebranych w nieco innej populacji chorych leczonych technologiami medycznymi innymi niż rozpatrywane w niniejszej analizie (interferony beta). Wykorzystane dane są unikalne, możliwość zaprzestania terapii chorych na stwardnienie rozsiane nie jest częsta w światowej praktyce klinicznej, stąd odnalezienie badań mówiących o progresji choroby w momencie zaprzestania leczenia dokładnie w rozpatrywanym problemie jest nierealne. Zakładając, że progresja po zaprzestaniu leczenia wynika głównie z istotny choroby, a nie wcześniej przebytego leczenia wykorzystano najlepsze dostępne obecnie dane.”
- „W analizie uzupełniającej będącej wyszczególnionym wariantem analizy wrażliwości założono, że różnice w drogach podania fingolimodu i natalizumabu przekładają się na różnice w jakości życia chorych w trakcie terapii. Przyjęto, że w przypadku natalizumabu podawanego we wlewie następuje obniżenie jakości życia. W wyniku wykonanego przeglądu badań wiążących drogę podania leku w leczeniu stwardnienia rozsianego w przypadku wlewu, jednakże odnaleziono publikację w której opisano wartość obniżenia jakości życia w przypadku iniekcji podskórnych. Założenie iż wlew dożylny jest równie uciążliwy co iniekcja podskórna (a nie bardziej) wydaje się założeniem konserwatywnym.”
- „Badania na podstawie, których określono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii miały 24 miesięczny horyzont czasowy. Dożywotnie modelowanie wymagało wykonania ekstrapolacji stanu zdrowia chorych w czasie na podstawie przybranych założeń.”
- „Dostępne dane z opublikowanych badań i wykonane na ich podstawie modelowanie, nie wskazują na możliwość wystąpienia okoliczności, w których u istotnego odsetka chorych spełnione będą kryteria wykluczenia z programu lekowego przed zakładanym w modelu czasem leczenia w programie lekowym. Wykonany model jest modelem deterministycznym, w którym na podstawie dostępnych danych możliwe było wykonanie modelowanie średniego stanu zdrowia chorego (progresji choroby). Nie było możliwe wykonanie wiarygodnego i szczegółowego modelu Markowa, w którym możliwe byłoby określenie prawdopodobieństwa wystąpienia okoliczności wykluczających z leczenia w programie lekowym.”
- „Analiza zakłada, że wartości kosztów leczenia objawowego i kosztów pośrednich (których łączną wysokość określono na podstawie dostępnych z publikacji) nie pokrywają się z innymi kosztami uwzględnionymi w tej analizie (tzn. koszty nie są liczone podwójnie) oraz że obejmują one ewentualne koszty leczenia działań niepożądanych. Ograniczeniem jest też fakt, że dane z publikacji pochodzą sprzed kilku lat i wystąpiła

konieczność ich aktualizacji z wykorzystaniem wskaźnika CPI. Dane przedstawiały wartość kosztów dla poszczególnych przedziałów niepełnosprawności w skali EDSS, ze względu na charakter modelu konieczne było ustalenie na ich podstawie zależności liniowej.”

- „Nie dysponowano szczegółowymi danymi o przeżyciu chorych na stwardnienie rozsiane, więc prawdopodobieństwo przeżycia związane z wiekiem określano (ograniczono z góry) na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji ogólnej skorygowanego o czynnik multiplikatywny określony na podstawie spodziewanej różnicy w średniej długości życia populacji ogólnej i średniej długości życia chorych leczonych na stwardnienie rozsiane. Założono jednak, że powyższa sytuacja dotyczy chorych leczonych i w przypadku chorych u których terapia zostaje przerwana po 5 latach może nastąpić szybszy zgon – w momencie osiągnięcia wartości 10 na skali EDSS (oznaczającej zgodnie z definicją zgon).”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca założył brak różnic w skuteczności (w zakresie niepełnosprawności w skali EDSS i częstości rzutów) między FIN i NAT. Poniżej przedstawiono wartości parametrów skuteczności wykorzystane w AE wnioskodawcy:

Tabela 15. Parametry skuteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Przebieg choroby w trakcie terapii		
Początkowe EDSS	2,399	Badanie FREEDOMS
Częstość rzutów w trakcie terapii	0,26	Obliczenia wnioskodawcy, średnia z badań FREEDOMS i AFFIRM
Naturalny przebieg choroby		
EDSS po zaprzestaniu leczenia	0 mies. po – 1,27 6 mies. po – 1,72 12 mies. po – 1,99 24 mies. po – 2,01 36 mies. po – 2,72	Siger 2011
ARR po zaprzestaniu leczenia	12 mies. – 0,71 24 mies. – 0,72 36 mies. – 0,82	

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków, podania leku, monitorowania i diagnostyki, leczenia rzutu choroby oraz koszty leczenia objawowego, a także (w perspektywie społecznej) koszty pośrednie.

Tabela 16. Parametry kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy [zł]

Parametr	Wartość	Źródło	
Koszt leków	FIN	Wniosek refundacyjny, AE wnioskodawcy	
	Bez RSS		
	Z RSS		
	NAT *	6 686,19	Obwieszczenie MZ z 20.02.2015 r.
Koszt diagnostyki i monitorowania		1 248,00	Zarządzenie NFZ nr 78/2013/DGL
Koszt leczenia rzutu	hospitalizacja	3 640,00	JGP A36 (do 17 dni)
	leczenie ambulatoryjne	NFZ: 374,23 NFZ + pacjent: 622,43	Zarządzenia NFZ nr: 82/2013/DSOZ, 69/2013/DSOZ, 78/2013/DGL Obwieszczenie MZ z 20.02.2015 r.

* dodatkowo należy doliczyć koszty podania leku

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Jakość życia chorych w zależności od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS	Tabela 58 w AE wnioskodawcy	Putzki 2009
Obniżenie jakości życia opiekunów w następstwie stopnia niepełnosprawności chorych w skali EDSS	Tabela 58 w AE wnioskodawcy	Gani 2008
Obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem rzutu choroby	-0,094	Bell 2007
Obniżenie jakości życia związane z podaniem leku w iniekcji podskórnej	0,000*	Założenie wnioskodawcy

* założenie o braku obniżenia jakości życia; brak różnic w skuteczności między terapiami

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono jedynie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki z perspektywy NFZ oraz perspektywy społecznej znajdują się w analizach wnioskodawcy. Tabela poniżej przedstawia wyniki z analizy podstawowej:

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna

Parametr		FIN	NAT
Koszty leczenia (wszystkie) [zł]	Bez RSS		615 331,46
	Z RSS		
Efekt [QALY]		8,202	
Koszty inkrementalne [zł]	Bez RSS		
	Z RSS		

Według modelu wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, stosowanie FIN (przy założeniu uzyskiwania identycznych wyników zdrowotnych), przy uwzględnieniu RSS jest tańsze od stosowania NAT, zaś bez uwzględnienia RSS jest ono droższe.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 6 308,81 zł (cena progowa dla wariantów z RSS / bez RSS jest jednakowa).

W związku z brakiem danych z badań klinicznych potwierdzających występowanie między FIN i technologią alternatywną refundowaną we wnioskowanym wskazaniu istotnych statystycznie różnic w skuteczności w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, którą przeprowadzono przy założeniu zmian następujących parametrów:

- Dyskontowanie (w oparciu o wytyczne AOTM)
- Uwzględnione koszty (założenie ekstremalne – wszystkie bądź tylko różnicujące)

- Jakość życia chorych w zależności od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (wartości ekstremalne wg publikacji Phillips 2004 i Pan 2012)
- Obniżenie jakości życia opiekunów w następstwie stopnia niepełnosprawności chorych w skali EDSS (wartości ekstremalne - wg publikacji Gani 2008 bądź brak wpływu na jakość życia opiekunów)
- Obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem rzutu choroby (wg publikacji Dorsey 2007 oraz Bell 2007)
- Obniżenie jakości życia związane z podaniem leku w iniekcji podskórnej (wg publikacji Prosser 2003 i modelu ekstrapolacji wykładniczego/liniowego)
- Czas trwania obniżenia jakości życia w związku z wystąpieniem rzutu (od 1 do 12 miesięcy),
- Leczenie rzutu choroby w ramach hospitalizacji (0% bądź 100% w ramach hospitalizacji)
- Koszt leczenia rzutu w ramach hospitalizacji (JGP A36: 1 mies. lub do 17 dni)
- Koszt leczenia rzutu w ramach leczenia ambulatoryjnego (min: koszt prednizonu; max: koszt podania + koszty leków metyloprednizon/prednizon)
- Płeć chorych, kobiety (założenie ekstremalne - 0% bądź 100%)
- Początkowy wiek chorych (± 3 SD do wartości średniej, na podstawie badania FREEDOMS)
- Multiplikatywny parametr przeżycia (obniżenie długości życia o 20 lat lub 17 lat),
- Długość horyzontu czasowego (min: 5 lat tj. dł. PL, max: 40lat tj. dł. horyzontu czasowego analizy)
- Początkowe EDSS (± 2 SD do wartości prawdopodobnej)
- Częstość rzutów w trakcie terapii (min/max częstość rzutów z badań FREEDOMS oraz AFFIRM)
- Czas leczenia w PL (min:2 lata; max:5 lat)
- Koszt NAT (min: wg danych NFZ; max: wg Obwieszczenia MZ)
- Podanie wlewu (w trybie ambulatoryjnym zamiast 1-dniowej hospitalizacji)
- EDSS w momencie zaprzestania leczenia; w 6/12/24/36 mies. po zaprzestaniu leczenia (wg Siger 2011)
- ARR w trakcie leczenia; w 6/12/24/36 mies. po zaprzestaniu leczenia (wg publikacji Siger 2011)
- Modelowanie ARR po zakończeniu leczenia (min/max zmiana rok do roku, wg publikacji Siger 2011)

Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych parametrów testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, mających wpływ na wynik analizy. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dostępne są w analizach wnioskodawcy.

Tabela 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wartości inkrementalne

Parametr		Koszty inkrementalne FIN vs NAT [zł]	
		Bez RSS	Z RSS
Analiza podstawowa			
Podanie wlewu			
Źródło kosztu NAT: wg DGL			
Czas leczenia w Programie lekowym	FIN 2 lata		
	NAT 2 lata		

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, iż największy wpływ na wyniki AE miało, m.in.: podanie wlewu NAT w ramach opieki ambulatoryjnej zamiast hospitalizacji, koszt NAT oszacowany na podstawie danych DGL a także skrócenie czasu leczenia w programie lekowym do 2 lat. Modyfikacja pozostałych parametrów miała znikomy wpływ na zmianę w różnicy kosztów FIN vs NAT w stosunku do wartości z analizy podstawowej.

Wnioskodawca w AE dodatkowo przedstawił analizę uzupełniającą, która zakłada, że jakość życia chorych stosujących natalizumab podawany dożylnie – w uciążliwy dla chorego sposób, jest niższa niż w przypadku fingolimodu przyjmowanego w kapsułkach. Wg oszacowań wnioskodawcy u chorych stosujących NAT, wartość QALY będzie niższa o 0,051, niż w przypadku chorych stosujących FIN. W wariancie z RSS fingolimod będzie technologią dominującą, zaś przy braku uwzględnienia RSS wartość ICUR wyniesie [] (odpowiadająca wartość progowej³ ceny zbytu netto leku wynosi 6 399,81 zł za opakowanie fingolimodu).

³ aktualna wysokość progu opłacalności: 119 577 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	Przedstawione porównanie z natalizumabem jest właściwe w populacji pacjentów z RES RRMS, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał anti-JCV. W populacji pacjentów z RES RRMS, u których stwierdzono obecność przeciwciał anti-JCV, natalizumab w związku z zapisami programu lekowego nie jest w opinii analityków Agencji właściwym komparatorem.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	W analizie podstawowej z uwagi na brak danych potwierdzających występowanie między FIN i NAT istotnych statystycznie różnic w skuteczności związanej z postępem niepełnosprawności mierzonym w skali EDSS i częstotści rzutów, wnioskodawca wykorzystał technikę minimalizacji kosztów. Analizę kosztów-użyteczności wnioskodawca przygotował jako analizę dodatkową, przy założeniu zależności między drogą podania natalizumabu (podanie dożylnie) a obniżeniem jakości życia z tego powodu.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Porównanie FIN vs NAT zostało oparte o wyniki przeglądu systematycznego badań z randomizacją.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych. Biorąc jednak pod uwagę sposób przeprowadzenia analizy (w szczególności uwzględnione dane dot. skuteczności) nie ma to wpływu na wyn ki analiz (analiza minimalizacji kosztów)..
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Dodatkowo w AE przedstawiono analizę uzupełniającą zakładającą obniżenie jakości życia u chorych stosujących natalizumab w związku z uciążliwą drogą jego podania, będącą wg wnioskodawcy wyszczególnionym przypadkiem analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza uzupełniająca

W uzupełniającej analizie (zakładającej występowanie różnic w jakości życia między FIN i NAT ze względu na uciążliwy dla pacjenta sposób podania natalizumabu) spadek użyteczności wynikający z drogi podania natalizumabu określono na podstawie badania Prosser 2003. Należy zauważyć, iż tak przeprowadzona analiza

uwzględnia tylko pozytywne aspekty stosowania fingolimodu (droga podania), pomijając aspekty negatywne (mniejsza skuteczność). W opinii analityków Agencji, biorąc pod uwagę, iż dla obydwu tych efektów brak jest dowodów jednoznacznie potwierdzających przewagę jednej z technologii, prawidłowym podejściem byłoby uwzględnienie ich obu (tj. efektu związanego z drogą podania oraz ze skutecznością) jednocześnie.

Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy założono, iż terapia w programie lekowym trwa 5 lat (zgodnie z zapisami Programu lekowego terapia może trwać maksymalnie 60 miesięcy, jeśli co 12 miesięcy stwierdzana jest jej skuteczność). Po tym okresie leczenie w PL zostaje zaprzestane, a zgodnie z założeniami przedłożonego modelu następuje jedynie naturalny postęp choroby.

W związku z powyższym struktura modelu warunkuje naliczanie kosztów związanych z realizacją PL w okresie 5 lat, zaś po tym czasie naliczane są wyłącznie już koszty leczenia objawowego oraz leczenia rzutów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność

Wnioskodawca zakłada w analizie ekonomicznej brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy fingolimodem a natalizumabem. Należy zauważyć, iż wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują na brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy interwencjami, nie zaś na brak różnic w ogóle. Należy mieć na uwadze, iż wyniki uzyskane w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy są oparte na porównaniu pośrednim wyników subpopulacji badań rejestracyjnych. Liczebność tych subpopulacji wynosiła tylko 209 w badaniu AFFIRM (natalizumab) oraz 85 w badaniu FREEDOMS (fingolimod). Wyciąganie wniosków o braku różnic w skuteczności obydwu interwencji na podstawie tych danych należy w opinii analityków Agencji nieprawidłowe.

Parametry kosztowe

W związku ze sposobem przeprowadzenia analizy (w szczególności założenia dot. skuteczności) szczególnie istotne dla wyników analizy są koszty porównywanych technologii oraz czas ich stosowania.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, iż największy wpływ na oszacowania miał czas terapii w programie lekowym – wnioskodawca w analizie wrażliwości rozważał skrócenie czasu leczenia do 2 lat (najpierw dla FIN, a następnie dla NAT). Według wnioskodawcy, „(...) realny czas leczenia większości chorych będzie wynosił ok. 5 lat i raczej nie będzie krótszy niż 2 lata”.

Dostępne dane (wyniki badań klinicznych, dane NFZ) nie pozwalają na obecnym etapie stwierdzić, czy istnieją różnice w czasie stosowania obydwu leków. Programy lekowe obejmujące fingolimod oraz natalizumab zawierają dane od 2013 r. Średnia czasu stosowania obydwu leków jest podobna i wynosi ok. rok. Analiza danych wskazuje, iż wynika to głównie z czasu wchodzenia pacjentów do programu i daty uzyskania ostatnich danych. W związku z powyższym wydaje się, iż założenie przyjęte w analizie podstawowej (tj. brak różnic w czasie stosowania obydwu leków) jest przy obecnym stanie wiedzy najbardziej zasadne.

W zakresie uwzględnionych kategorii kosztowych trzeba zauważyć, iż w analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił wycenę kosztu natalizumabu w oparciu o dane z aktualnego Obwieszczenia MZ, a koszt jego podania zakładając, że będzie się ono odbywało w ramach hospitalizacji jednodniowej. Powyższe założenia powodują, iż koszty terapii natalizumabem będą najprawdopodobniej zawyżone.

Wnioskodawca bada wpływ odmiennych założeń w analizie wrażliwości. Każdy z parametrów analizowany oddzielnie nie zmienia wnioskowania analizy, jednakże jednoczesna zmiana obydwu parametrów powoduje zmianę wnioskowania. Wydaje się, iż zmiana wnioskowania jest jednak mało prawdopodobna. Wymagałoby to przyjęcia założenia, iż prawie wszyscy pacjenci otrzymują natalizumab w trybie ambulatoryjnym. Należy zauważyć, iż ze względu na wyższą wycenę hospitalizacji jednodniowej w programie lekowym, ten sposób rozliczania jest bardziej korzystny dla świadczeniodawców i prawdopodobnie będzie przez nich preferowany.

Użyteczności

W związku ze sposobem przeprowadzenia analizy (w szczególności założenia dot. skuteczności) wybór zestawu użyteczności nie ma wpływu na wyniki analiz.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną. W przedłożonej AE opisano przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez analizowanie zmiennych pod kątem poprawności generowanych wyników, a także poprzez wprowadzenie

skrajnych wartości dla zmiennych uwzględnionych w modelu i sprawdzanie poprawności tych wyników. Nie przedstawiono żadnego raportu opisującego wykonanie i wyniki tych działań.

Jako dodatkowy element tej walidacji autorzy AE wskazali wykonanie analizy wrażliwości. Wnioskodawca zaznaczył, iż wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej.

W ramach walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W wyniku powyższego wyszukiwania autorzy przedłożonej analizy, zidentyfikowali dwie publikacje spełniające kryteria włączenia do analizy: O'Day 2011 oraz O'Day 2014.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach analizy wrażliwości analitycy Agencji zaadaptowali model opisany w publikacji O'Day 2014 do warunków polskich. Przyjęto analogiczne dane kosztowe jak w analizach wnioskodawcy. Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (ze względu na krótki horyzont czasowy nie dyskontowano wyników oraz kosztów). Koszty natalizumabu przyjęto w oparciu o komunikaty DGL.

Tabela 21.

Kategoria	FIN (bez RSS)	FIN (z RSS)	NAT (DGL)
Koszty [zł]			175 874
Efekty (QALY)	1,39	1,39	1,40
ICUR [zł/QAY]	zdominowany		–

* FIN tańszy i gorszy

Przeprowadzone obliczenia są zgodne z oszacowaniami modelu wnioskodawcy w przypadku wprowadzenia różnej skuteczności w zakresie częstości występowania rzutów choroby. Wyniki wskazują, iż w wariacie z RSS terapia fingolimodem jest tańsza i mniej efektywna, jednakże wartości współczynnika ICUR wskazują, iż dla porównania NAT vs FIN stosowanie NAT jest nieefektywne kosztowo (co odpowiada interpretacji, iż stosowanie FIN w miejsce NAT jest efektywne kosztowo). Wnioski z oszacowań są zachowane również w przypadku nieuwzględnienia spadku użyteczności związanego z różnicami w drodze podania.

5.4. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł dwie publikacje, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W publikacjach włączonych do przeglądu wnioskodawcy – O'Day 2011 oraz O'Day 2014 wykonano analizę kosztów-efektywności porównującą terapię fingolimodem z terapią natalizumabem, natomiast analiza podstawowa w AE wnioskodawcy została wykonana metodą minimalizacji kosztów.

W publikacji O'Day 2011 badaną populację stanowili chorzy z rzutowo-remisyjną postacią SM (RRMS), natomiast w O'Day 2014 populację stanowili chorzy z RRMS oraz pacjenci w podgrupie chorych na szybko rozwijającą się postać stwardnienia rozsianego (RES).

Jako efekt zdrowotny uwzględniono liczbę rzutów, które udało się uniknąć dzięki zastosowaniu wybranej technologii medycznej. Horyzont czasowy obu publikacji wynosił 2 lata, natomiast przedłożoną AE wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (przy czym założono, iż leczenie we wnioskowanym programie lekowym trwa 5 lat, po czym leczenie w przedmiotowym PL zostaje zakończone i następuje jedynie naturalny postęp choroby). W obydwu publikacjach, na koszty obu technologii, oprócz kosztu leków, złożyły się koszty podania, koszty leczenia rzutów oraz koszty monitorowania leczenia. Wnioskodawca w AE uwzględnia dodatkowo koszty leczenia objawowego (oraz w perspektywie społecznej – koszty pośrednie).

Wyniki z publikacji O'Day 2011 (USA) wykazały dominację terapii natalizumabem w analizowanym horyzoncie czasowym. Według danych z publikacji O'Day 2014 (w przypadku Szwecji koszty natalizumabu i fingolimodu są jednakowe) – w grupie chorych z RES RRMS – natalizumab również okazał się terapią dominującą, zaś w przypadku wszystkich chorych z RRMS kosztowo efektywny (ICER = 25,448 SEK/uniknięcie nawrotu). Należy mieć na uwadze, iż w analizach wnioskodawcy założono brak różnic w efektach zdrowotnych (tj. stopień niepełnosprawności w skali EDSS; roczna częstość rzutów choroby ARR) u chorych stosujących fingolimod i natalizumab, natomiast w powyższych publikacjach przyjęto, iż natalizumab charakteryzuje się większą liczbą unikniętych rzutów w przeliczeniu na pacjenta w ciągu 2 lat (dla populacji RES RRMS NAT= 1,92 vs FIN= 1,59).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego.

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Populacja jest zgodna z kryteriami określonymi we wnioskowanym wskazaniu.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Społeczna

Horyzont czasowy

2-letni (od 2016 r. do 2017 r.).

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków, koszty podania leku, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia rzutu choroby, koszty leczenia objawowego.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego w Programie lekowym (...) stosowany jest natalizumab.
- scenariusz nowy, zakładający finansowanie leku Gilenya (fingolimod) będzie stosowany w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej na dotychczasowych zasadach – w dotychczasowej grupie limitowej i Programie lekowym – z uwzględnieniem proponowanej ceny leku dla nowego wskazania.

W każdym ze scenariuszy rozważono wariant podstawowy oraz warianty minimalne i maksymalne, zależne od oszacowania wielkości populacji docelowej.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wskazano.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Na podstawie danych MSIF⁴ z 2008 roku wnioskodawca oszacował liczbę nowych pacjentów z SM na 832 rocznie. Jednocześnie w ABW przyjęto założenie, że RES RRMS dotyczy ok. 5% pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane, w związku z tym zachorowalność wynosi 42 pacjentów/rok. Odsetek 5% pacjentów z RES RRMS został zaczerpnięty przez wnioskodawcę z wniosku refundacyjnego dla leku Gilenya w Szkocji. Aktualnie fingolimod jest stosowany w populacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg. Liczebność omawianej populacji została oszacowana na podstawie zużycia leku Gilenya w okresie styczeń-grudzień 2014 (zgodnie z Komunikatem DGL) i wynosi 283 osób/rok.

Przyjęto, że ze względu na wygodniejszą drogę podania wszyscy nowozdiagnozowani chorzy z RES SM będą leczeni fingolimodem, natomiast osoby dotychczas leczone natalizumabem będą kontynuowały tą terapię. Całkowita liczba chorych leczonych fingolimodem w scenariuszu nowym będzie sumą liczby chorych leczonych we wskazaniu RES RRMS (42 w I roku; 84 w II roku) i liczby chorych leczonych fingolimodem w II linii.

Założenia dotyczące przyjętych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie opisano w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa (nowe zachorowania RES RRMS)	42	84
Liczba pacjentów stosujących fingolimod w scenariuszu istniejącym*	0	0
Liczba pacjentów stosujących fingolimod w scenariuszu nowym*	42	84

* z populacji docelowej (tj. nowych zachorowań na RES RRMS)

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite	84,63	105,72	84,63	105,72
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite	87,09	110,65		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite	2,46	4,92		

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Gilenya we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie niewuwzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną o 2,46 mln zł w I roku oraz o 4,92 mln zł w II roku refundacji. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną odpowiednio [redacted].

⁴ Multiple Sclerosis International Federation – Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego

Tabela 24. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł], perspektywa NFZ

Scenariusz	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	2,46	4,92		
Scenariusz minimalny	2,02	4,04		
Scenariusz maksymalny	3,15	6,31		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wydatki NFZ w scenariuszu minimalnym w wariantcie bez RSS będą wyższe o 2,02 mln zł w I roku refundacji i 4,04 mln zł w II roku refundacji, natomiast w wariantcie z RSS będą wyższe [redacted]. W scenariuszu maksymalnym w wariantcie bez RSS wydatki NFZ będą wyższe o 3,15 mln zł w I roku refundacji i 6,31 mln zł w II roku refundacji. W wariantcie z RSS będą wyższe [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK / NIE	Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy po określonym w analizie czasie, ze względu na małą populację osób z rozpatrywanym wskazaniem, nastąpi stan równowagi rynkowej. Jednakże w opinii analityków Agencji populacja pacjentów leczonych w programie lekowym będzie rosła aż do 5 roku horyzontu czasowego analizy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przejęcie przez fingolimod 100% rynku jest w opinii analityków Agencji wątpliwe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK / NIE	W analizie klinicznej i ekonomicznej wnioskodawca założył jako jedyny komparator natalizumab. W analizie wpływu na budżet dodatkowo w populacji pacjentów z RES RRMS u których stwierdza się obecność przeciwciał anti-JCV przyjęto „brak terapii systemowej”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oszacowania wnioskodawcy opierają się na danych publikowanych przez NFZ (komunikaty DGL).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Ponieważ FIN jest już finansowany w ramach programu lekowego, a wniosek dotyczy jedynie rozszerzenia wskazań, będzie on finansowany w dotychczasowej grupie limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W AWB przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości, przy uwzględnieniu zmiany procentowego udziału leku Gilenya oraz źródła wyceny kosztów stosowanych leków.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W opinii analityków Agencji źródła dla oszacowań liczby nowozdiagnozowanych pacjentów z RES RRMS cechują się niską wiarygodnością. Obliczenia oparto na danych MSIF pochodzących sprzed 7 lat, które prawdopodobnie nie odzwierciedlają aktualnej zachorowalności w Polsce. Dodatkowo brak jest dowodów, że dane ze szkockiego wniosku refundacyjnego dla leku Gilenya, z którego zaczerpnięto wielkość odsetka osób z RES RRMS, odzwierciedlają sytuację w Polsce. Dane te nie zostały również udostępnione analitykom Agencji w celu ich weryfikacji, a ich odnalezienie na stronach SMC nie powiodło się.

Zgodnie z publikacją Kułakowska 2010 w Polsce odsetek pacjentów z 2 lub więcej rzutami wynosi ponad 10%. Należy jednak podkreślić, iż w publikacji nie wskazano powyższego odsetka w podziale na osoby z RRMS wcześniej nieleczone. Biorąc pod uwagę dodatkowe kryteria włączenia do programu lekowego (badania obrazowe) wydaje się, iż populacja RES RRMS może stanowić w Polsce kilka (do dziesięciu) procent.

Zgodnie z opinią otrzymaną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz roczna liczebność pacjentów poddanych terapii I linii leczenia RES RRMS wyniesie ok. 100 osób rocznie. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy populacja pacjentów z RES RRMS będzie rosła rocznie o ok. 42 pacjentów. Biorąc pod uwagę dane NFZ dotyczące refundacji fingolimodu i natalizumabu, można uznać zgodność tych oszacowań za dobrą.





Jednocześnie wnioskodawca założył, iż 100% pacjentów z noworozpoznanym RES RRMS będzie stosowało fingolimod. Założenie takie w opinii analityków Agencji najprawdopodobniej nie urzeczywistni się w praktyce klinicznej. Pomimo wygodniejszej drogi podania fingolimodu, część pacjentów będzie nadal otrzymywać natalizumab, m.in. ze względu na odmienne profile bezpieczeństwa.

Wnioskodawca przyjął w modelu horyzont czasowy o długości 2 lata. Wnioskodawca uzasadnił powyższe m.in. szybkim ustaleniem się równowagi w grupie analizowanych leków oraz małą populacją pacjentów. Należy zauważyć, iż zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy populacja pacjentów będzie rosła w sposób ciągły (głównie ze względu na niewielką śmiertelność w rozpatrywanym przedziale czasowym). Ze względu na powyższe zasadnym wydaje się oszacowanie wydatków w horyzoncie pozwalającym na ustabilizowanie się liczebności populacji biorącej udział w programie lekowym. Zgodnie z ograniczeniami czasu leczenia wskazanymi w zapisach programu lekowego moment taki nastąpi najprawdopodobniej w 2020 roku.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono zmianę procentowego udziału leku Gilenya w scenariuszu istniejącym oraz inne źródło wyceny kosztów stosowanych leków.

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości, koszty inkrementalne [mln zł], perspektywa NFZ

Parametr	Wartość parametru	bez RSS		z RSS	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	–	2,46	4,92		
Źródło wyceny kosztów	DGL NFZ (za 2014 r.)	2,60	5,19		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zmiana udziału leku Gilenya w scenariuszu istniejącym nie wpływa na oszacowania kosztów inkrementalnych w dwóch kolejnych latach refundacji. Wycena kosztów leków na podstawie komunikatu NFZ wpływa na wzrost kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej, niezależnie od uwzględnienia bądź nie RSS dla fingolimodu.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych. W oszacowaniach przyjęto horyzont czasowy równy 5 lat. Horyzont ten jest zgodny z ograniczeniami czasu leczenia w programie lekowym. Pozostałe założenia zostały przyjęte podobnie jak w analizie wnioskodawcy.

Tabela 27. Obliczenia własne, koszty inkrementalne [mln zł], perspektywa NFZ

Rok analizy	bez RSS		z RSS	
	Wnioskodawca	Agencja	Wnioskodawca	Agencja
2016	2,46	2,46	■	■
2017	4,92	4,90	■	■
2018	bd	7,33	■	■
2019	bd	9,74	■	■
2020	bd	12,14	■	■

Zgodnie z obliczeniami Agencji, stan równowagi ustali się w 2020 roku, a inkrementalne wydatki NFZ w wariantcie bez RSS będą wtedy wyższe o 12,14 mln zł, natomiast w wariantcie z RSS ■.

6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację FIN we wnioskowanym wskazaniu wskazują na wyższe inkrementalne koszty dla NFZ niezależnie od zastosowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wynika to głównie z faktu objęcia przez fingolimod populacji pacjentów w której nie może być zastosowany natalizumab (tj. pacjentów z RES RRMS u których stwierdza się obecność przeciwciał anty-JCV).

W związku z proponowanymi zapisami w programie lekowym dotyczącymi ograniczenia czasu leczenia, wydaje się, iż ustabilizowanie poziomu wydatków budżetowych płatnika publicznego nastąpi po okresie ok. 5-6 lat.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku (refundowanego w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – przyp. analityków Agencji), przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej. Każda kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w poprzedniej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu odbywałaby się tym samym na zasadach negocjacji podmiotów odpowiedzialnych z Narodowym Funduszem Zdrowia.” Szczegółowe informacje zawarte są w AR wnioskodawcy.

Wyniki AR wnioskodawcy wskazują, że realizacja zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości blisko [redacted] w analizowanym horyzoncie czasowym.

Tabela 28. Pokrycie wydatków zw. z refundacją leku Gilenya [mln zł]

Parametr	Suma w horyzoncie analizy
Oszczędności (wynik analizy racjonalizacyjnej)	[redacted]
Dodatkowe wydatki (wariant maksymalny BIA)	[redacted]
Różnica (oszczędności NFZ)	27,5

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

W wyniku rozpoczęcia refundacji leku Gilenya oraz wprowadzenia rozwiązań wskazanych w niniejszej analizie płatnik publiczny zaoszczędzi około 27,5 mln zł w analizowanym horyzoncie czasowym.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi ekspertów klinicznych oraz analityków Agencji do proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Tabela 29. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Rozpoznanie szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby: „a) liczba i ciężkość rzutów: - co najmniej dwa rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt) (...)”	„2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku”	W zapisach PL brak dokładnego określenia częstości rzutów (jednostka czasu wg ChPL to jeden rok).

Zasadnym wydaje się połączenie wnioskowanego programu lekowego z obowiązującym już programem „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” (Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2015 w sprawie wykazu refundowanych leków (...)) (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42), obejmującym leki finansowane w RES RRMS, tj. natalizumab. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów. Najważniejsze różnice wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych

Projekt wnioskowanego programu	Obowiązujący program lekowy
Badania przy kwalifikacji do leczenia fingolimodem: Pkt. 1.9. „Ocena stanu neurologicznego z określeniem EDSS.”	Brak zapisu w obowiązującym programie lekowym.

Wprowadzenie zmiany polegającej na konieczności wykonywania oceny stanu neurologicznego z określeniem EDSS, wydaje się zasadne biorąc pod uwagę, iż kryteria wykluczenia z programu obejmują liczbę i ciężkość rzutów oraz progresję choroby, które to oceniane są w skali EDSS. Dodatkowo zasadne wydaje się wprowadzenie oceny neurologicznej z określeniem EDSS w ramach monitorowania leczenia. Zgodnie z protokołem badań klinicznych FREEDOMS oraz AFFIRM monitorowanie EDSS odbywało się co ok. 3 miesiące.

Jak wskazano wcześniej w niniejszej AWA (rozdz. 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne), w związku ze zgłaszaniem występowania PML wśród pacjentów przyjmujących fingolimod, zasadnym wydaje się wprowadzenia do programu lekowego w ramach monitorowania leczenia, zapisu o wykonywaniu badań płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu, a także powtarzanie testu u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anti-JCV co 6 miesięcy (zapisy te widnieją w obowiązującym PL, jednak dotyczą one terapii natalizumabem).

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że zapisy obu programów lekowych wskazują, że „łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza, nie może jednak przekraczać 60 miesięcy”. Zapis ten budzi wątpliwości zarówno analityków Agencji, jak i ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, a których uwagi do zapisów PL przedstawiono poniżej:

[redacted]: Leki powinny być stosowane tak długo, dopóki pacjent na nie reaguje. Obecny program lekowy zawiera zaś ograniczenie czasu trwania terapii do 60 miesięcy. Ograniczenie to nie ma żadnego uzasadnienia merytorycznego. Prowadzone co 12 miesięcy oceny efektów leczenia pozwalają w sposób wystarczająco skuteczny kontrolować grupę pacjentów tak, że znajdują się w niej jedynie te osoby, które odnoszą z terapii korzyści. Co istotne, ograniczenie trwania terapii stanowi też barierę psychologiczną. Pacjent będzie traktował to jako zagrożenie brakiem leczenia, co może wpływać na jego poczucie bezpieczeństwa a przez to również na finalną skuteczność leczenia.”

[redacted] „(...) terapia powinna być dostępna dla pacjentów (oczywiście pod warunkiem corocznej oceny jej skuteczności) tak długo, jak długo przynosi ona pożądane efekty. Nie są nam znane żadne rekomendacje ani artykuły wskazujące na konieczność ograniczenia

czasu terapii fingolimodem, tak jak ma to miejsce w zaproponowanym (...) projekcie programu lekowego. Zastrzeżenie to spotkało się z pozytywną opinią AOTM⁵ w przypadku leczenia interferonami i octanem glatirameru i ów limit czasu terapii dla tych leków został zmieniony. (...) Ograniczenie czasu terapii nieuzasadnione zarówno ze względów klinicznych, jak też godzi w podstawowe, konstytucyjne prawo obywateli do ochrony zdrowia. Dodatkowo, wydaje się wysoce nieetycznym odbieranie pacjentowi możliwości efektywnego leczenia tylko i wyłącznie z powodu arbitralnie i administracyjnie ustanowionego ograniczenia czasu terapii.”

⁵ m.in. Rekomendacja nr 116/2014 oraz 117/2014 z dnia 5 maja 2014, a także 167/2014 z dnia 7 lipca 2014 i 172/2014 z dnia 21 lipca 2014r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Gilenya (fingolimod) we wskazaniu szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2.09.2015 przy zastosowaniu słowa kluczowego fingolimod. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych, w tym w 3 warunkowo pozytywnych (NICE 2012, NCPE 2011 oraz PBAC 2011). Większość z rekomendacji dotyczyła szerszej populacji RRMS. Dla populacji z RES RRMS odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (HAS 2011, SMC 2014). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność FIN w redukcji rocznej częstości rzutów. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla Gilenya (fingolimod)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2014	RES RRMS; RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> SMC rekomenduje stosowanie fingolimodu w populacji pacjentów z wysoką aktywnością RRMS pomimo leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg oraz pacjentów RES RRMS, definiowane 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. <u>Uzasadnienie:</u> Fingolimod znacząco redukuje roczną częstość rzutów, w porównaniu do pacjentów przyjmujących interferon-beta z wysoce aktywną RRMS. W rekomendacji SMC brano także pod uwagę korzyści związane z instrumentem podziału ryzyka – Patient Access Scheme (PAS), które podnoszą kosztową efektywność FIN. Rekomendacja SMC uwarunkowana jest ciągłą dostępnością PAS w ramach NHS lub ustaleniem równoważnej bądź niższej ceny.
HAS 2011	RES RRMS; RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> HAS rekomenduje włączenie fingolimodu na listę leków refundowanych, na listę leków w leczeniu szpitalnym i w ramach usług opieki zdrowotnej w leczeniu pacjentów z RRMS. <u>Uzasadnienie:</u> Stosunek korzyści do ryzyka fingolimodu stosowanego przez 2 lata jest umiarkowany. Jednocześnie stosowanie leku Gilenya wiąże się z małą poprawą korzyści klinicznej. Biorąc pod uwagę obecne zastrzeżenia związane z bezpieczeństwem fingolimodu (szczególnie długoterminowym) po roku planowana była ponowna ocena leku. Wysokość refundacji: 65%
PTAC 2013	RRMS	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Komisja rekomenduje finansowanie FIN w I linii leczenia pacjentów z RRMS z EDSS w przedziale 0-4. <u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Komisji zgodnie z badaniem klinicznym FIN wykazuje wyższość nad placebo w znaczącej redukcji częstości rzutów. Ustne przyjmowanie leku wiąże się z wygodą i mniejszym dyskomfortem w porównaniu do przyjmowanych poza jelitowo interferonów beta. Komisja uważa, że w wielu przypadkach stosowanie FIN byłoby odpowiednim leczeniem przed lub zamiast interferonu beta lub octanu glatirameru.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2011	RRMS	<p><u>Rekomendacja pozytywna:</u></p> <p>CADTH rekomenduje wpisanie na listę leków refundowanych FIN w leczeniu chorych na RRMS, którzy spełniają wszystkie kryteria, tj. brak odpowiedzi na pełen, właściwy cykl interferonu beta lub octanu glatirameru lub przeciwwskazania do tych terapii, 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku, znaczące zwiększenie liczby zmian T2, w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu;</p> <p>Jednocześnie CADTH rekomenduje zaprzestanie leczenia FIN chorych na RRMS, u których brak jest co najmniej 50% redukcji średniej rocznej częstości rzutów po 2 latach leczenia w porównaniu do początkowej liczby rzutów choroby; wynik powyżej 5 punktów w skali EDSS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zgodnie z badaniem RCT FIN w porównaniu z interferonem beta-1a wykazuje zbliżoną skuteczność. Różnica w rocznych częstościach rzutów choroby i liczbą punktów w skali niepełnosprawności była statystycznie istotna na korzyść FIN, jednak różnice te były w opinii komitetu małe. Nie odnotowano różnic w ocenie jakości życia. Przy zalecanej dawce roczny koszt FIN jest wyższy niż glatirameru, interferonu beta-1a oraz interferonu beta-1b.</p> <p>CADTH uznaje konieczność dostępu do dodatkowych opcji leczenia w grupie chorych na MS, jednocześnie CADTH uznaje ciągłe stosowanie kosztownego leczenia za nieuzasadnione w przypadku braku istotnej utrzymującej się korzyści klinicznej. Obniżona cena FIN, zbliżona do ceny interferonu zwiększyłaby prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji FIN przy mniej restrykcyjnych kryteriach.</p>
NICE 2012	RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta	<p><u>Rekomendacja warunkowo pozytywna:</u></p> <p>Fingolimod jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych z wysoce aktywnym RRMS, jeśli występuje niezmienniona lub zwiększona częstość rzutów choroby lub ciężkie rzuty w porównaniu do roku poprzedniego pomimo leczenia interferonem beta oraz jeśli producent dostarczy lek po obniżonej cenie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Fingolimod jest wartościowym, nowym lekiem, który dzięki przyjmowaniu doustnemu stanowi innowację w leczeniu stwardnienia rozsianego. Komitet uznał, że wszystkie korzyści ze stosowania fingolimodu, wskazane przez producenta i ekspertów mogą zmniejszyć wartość ICER do takiego poziomu, przy którym można uznać go za kosztowo efektywny dla NHS.</p> <p>Wydanie dla FIN rekomendacji u chorych na RES RRMS nie jest możliwe z uwagi na niedostarczenie przez producenta analiz porównujących fingolimod z natalizumabem w populacji RRMS.</p>
NCPE 2011	RRMS o wysokiej aktywności mimo leczenia interferonem beta	<p><u>Rekomendacja warunkowo pozytywna:</u></p> <p>W oparciu o wyniki analizy farmakoekonomicznej, przedstawionej przez producenta, NCPE nie rekomendował refundowania FIN w zaproponowanej cenie.</p> <p>Obecnie na stronie NCPE można znaleźć informacje o zmianie ceny leku Gilenya i tym samym możliwości uznania leku za kosztowo efektywny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>FIN stanowi korzystną opcję terapeutyczną dla pacjentów z RRMS, szczególnie u których stosowanie NAT jest uznane za niewłaściwe. Większe korzyści w porównaniu do obecnie dostępnych leków nie uzasadniają znacznego wzrostu ceny FIN.</p>
PBAC 2011	RRMS	<p><u>Rekomendacja warunkowo pozytywna:</u></p> <p>PBAC wstrzymał wydanie rekomendacji dotyczącej objęcia refundacją fingolimodu do czasu przeprowadzenia odpowiednich negocjacji cenowych z podmiotem odpowiedzialnym. Wniosek dotyczył stosowania fingolimodu u pacjentów z nowozdiagnozowanym RRMS, w leczeniu ambulatoryjnym, w przypadku wystąpienia 2 lub więcej rzutów w okresie ostatnich 2 lat oraz kontynuowanie tego leczenia jeżeli chory nie wykazuje progresji niepełnosprawności, ma wysoki stopień zgodności postępowania z zaleceniami lekarskimi oraz jeżeli chory toleruje terapię.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przeprowadzone badania wykazały wyższą skuteczność fingolimodu i porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu beta-1a. Porównanie z natalizumabem miało charakter pośredni, przy użyciu placebo jako wspólnego komparatora, dlatego też wynik tego porównania może być niepewny. PBAC uważa że wskaźnik ICER dla fingolimodu jest za wysoki. Komisja postanowiła odroczyć podjęcie decyzji w oczekiwaniu na dalsze negocjacje ze sponsorem. Po negocjacjach z podmiotem odpowiedzialnym PBAC zarekomendował umieszczenie fingolimodu na liście PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme).</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 32. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundowane do kwoty EUR 1755.75	nie
Belgia	75%	tylko w leczeniu szpitalnym	nie
Bulgaria	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	100%	brak ograniczeń	nie
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	78%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	35%	brak ograniczeń	nie
Francja	65%	brak ograniczeń	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	tylko w leczeniu szpitalnym	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	100%	brak ograniczeń	nie
Litwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	tylko w leczeniu szpitalnym	nie
Portugalia	100%	tylko w leczeniu szpitalnym	nie
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	100%	brak ograniczeń	nie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Gilenya jest finansowany w 22 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Belgii, Hiszpani, Norwegii i Portugalii finansowanie leku Gilenya jest ograniczone do leczenia szpitalnego, natomiast w Austrii lek finansowany jest do określonej kwoty. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 33. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz KK w dziedzinie neurologii
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	„Zdecydowanie tak. Fingolimod jest nowym, ale już powszechnie uznanym lekiem zarejestrowanym przez FDA i EMEA do leczenia stwardnienia rozsianego (SM) o szczególnie agresywnym przebiegu choroby, definiowanym tak jak na stronie tytułowej formularza. Skuteczność leczenia fingolimodem została potwierdzona w dużych randomizowanych badaniach klinicznych. Również został dokładnie określony profil bezpieczeństwa. Doświadczenia płynące z kilkuletniego, szerokiego stosowania Fingolimodu na całym świecie potwierdzają jego dużą skuteczność oraz znany profil bezpieczeństwa jak również zasady monitorowania chorych. Fingolimod powszechnie stosowany jest jako lek 1-szej linii u chorych z bardzo aktywną rzutowo-remisyjną postacią SM-u lub jako lek 2-giej linii po stwierdzeniu braku skuteczności lekami 1-szej linii.”
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	„Nie ma żadnych merytorycznych przesłanek, które mogłyby uzasadniać odmowę finansowania ze środków publicznych programu lekowego: Leczenia stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.”
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	„Fingolimod zdecydowanie powinien zostać refundowany we wskazaniu przedstawionym na stronie tytułowej. W chwili obecnej w Polsce jedynym lekiem który może być stosowany jako lek 1-szej linii przy leczeniu agresywnej rzutowo-remisyjnej postaci SM-u jest natalizumab. Jednak zgodnie z zaleceniami AOTM-u oraz decyzją Ministra Zdrowia natalizumab może być stosowany tylko u chorych, u których nie stwierdza się przeciwciał anty JCV. Ponieważ w populacji polskiej, podobnie jak w innych krajach u ok. 60% chorych ze stwardnieniem rozsianym stwierdza się przeciwciała anty JCV, ponad połowa chorych z agresywną postacią SM-u stwierdzaną od początku choroby nie ma dostępu do odpowiedniego leczenia. U tych chorych brak możliwości leczenia powoduje szybkie narastanie niepełnosprawności w związku z szybko postępującym procesem zwyrodnieniowym, który jest stymulowany przez aktywny proces zapalny. Dla chorych z przeciwciałami anty JCV oraz agresywną postacią rzutowo-remisyjną SM-u, definiowaną jako występowanie w ciągu roku 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność oraz obecnością określonych zmian w badaniu RM Fingolimod jest jedyną możliwą opcją leczenia.”

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 34. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert		
<p>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</p>	<p>„Lek stanowi obecnie standard w leczeniu osób z ciężką postacią stwardnienia rozsianego, zwłaszcza niereagujących na tzw. leki pierwszej linii lub niemogących przyjmować natalizumabu ze względu na pozytywny wynik testu na obecność wirusa JVC.”</p>	<p>„Fingolimod(Gilenya) jest pierwszym zarejestrowanym w SM lekiem stosowanym doustnie o właściwościach immunoregulacyjnych. (...) Piśmiennictwo naukowe (...) potwierdza wysoką skuteczność leczenia fingolimodem. (...) Również rekomendacje kliniczne podkreślają znaczenie leku w ww. wskazaniach, w tym w ostrej postaci SM jako leku pierwszego wyboru (...). Należy zaznaczyć, iż ten lek posiada gorszy profil bezpieczeństwa stosowania aniżeli leczenie przyjęte tradycyjnie jako leczenie I linii (interferony, octan glatirameru), obarczone jest też poważniejszymi skutkami ubocznymi. Właśnie dlatego nie powinny być one stosowane wymiennie z leczeniem I-rzutowym, a jedynie uzupełniać algorytm postępowania w przypadku braku skuteczności leczenia, bądź w przypadku agresywnej postaci SM, tak jak proponuje się w ocenianym wniosku.</p>
<p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</p>	<p>Brak</p>	<p>Brak</p>
<p>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</p>	<p>Lek stanowi standard postępowania, ma wysoką skuteczność w przypadku osób z ostrą postacią stwardnienia rozsianego. Jest dla tej grupy lekiem nie tyle poprawiającym jakość życia, ale ratującym życie, gdyż agresywna postać stwardnienia rozsianego prowadzi do narastającej niepełnosprawności i śmierci. Lek ten jest refundowany w większości krajów UE.”</p>	<p>„Badania kliniczne, jak również rekomendacje kliniczne, ale także pozytywne rekomendacje refundacyjne przyjęte w wielu krajach europejskich wskazują, iż wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych (...) Możliwość włączania do leczenia również pacjentów z wysoką aktywnością choroby obserwowaną od samego jej początku sprawi, iż w przypadku wysokiej autoagresji organizmu już od początku otrzymają oni najskuteczniejsze leczenie, unikając niepotrzebnych ubytków neurologicznych i rzutów choroby skutkujących niepełnosprawnością bez konieczności pozostawiania na preparatach I rzutu nawet w sytuacji, gdy lekarz prowadzący z dużym prawdopodobieństwem rozpoznaje wysoką aktywność choroby wnioskując o potencjalnej niewystarczającej sile leków pierwszorzutowych w danym przypadku klinicznym (...)”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.07.2015 r., znak PLR.4600.190.2015.6.KK (data wpływu do AOTMiT 17.07.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: „Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gandolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.”

Wnioskowane warunki objęcia refundacją wskazują, iż lek ma być dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznanej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postaci choroby: postać rzutowo-remisyjną, pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą oraz pierwotnie postępująca z rzutami.

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowili pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Liczebność tej populacji jest trudna do oszacowania, co również potwierdzili eksperci, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię. Zgodnie z opinią otrzymaną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz roczna liczebność pacjentów poddanych terapii I linii leczenia RES RRMS wyniesie ok. 100 osób rocznie.

Zgodnie z publikacją Kułakowska 2010 w Polsce odsetek pacjentów wśród chorych na SM z 2 lub więcej rzutami/ rok wynosi ponad 10%. Należy jednak podkreślić, iż w publikacji nie wskazano powyższego odsetka w podziale na osoby z RRMS wcześniej nieleczone. Biorąc pod uwagę dodatkowe kryteria włączenia do programu lekowego (badania obrazowe) wydaje się, iż populacja RES RRMS może stanowić w Polsce kilka (do dziesięciu) procent.

Alternatywne technologie medyczne

W większości odnalezionych wytycznych u chorych na RES RRMS zaleca się podanie natalizumabu, jednakże część wytycznych wymienia również fingolimod.

W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii leczenia substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a, IFNB-1b lub octan glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi (AWMF 2014, CADTH 2013, PTN 2012) mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne metody terapii, np. leczenie natalizumabem (II linia leczenia).

U pacjentów z wysoką aktywnością choroby rekomendowany jest głównie natalizumab. Poza natalizumabem wymienianym przez wszystkie organizacje, część z nich wskazuje również na fingolimod oraz alemtuzumab).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność FIN w porównaniu z NAT została oceniona na podstawie porównania pośredniego punktów końcowych z badań FREEDOMS oraz AFFIRM. Wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupą FIN oraz NAT w rocznej częstości rzutów (MD=0,68 (95% CI: -0,09; 1,45)), w ocenie liczby zmian widocznych po wzmocnieniu Gd (MD=1,85 (95% CI: -0,62; 4,32)) oraz w liczbie nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych (MD=4,00 (-8,83; 16,83)). Należy jednak zauważyć, że pomimo braku statystycznych różnic między ocenianymi interwencjami, lepsze wyniki w omawianych punktach końcowych uzyskali pacjenci stosujący NAT, niż FIN. Brak istotnie statystycznie różnic może wynikać z małej liczebności grup. Dodatkowo, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie liczby chorych z utrwaloną przez 12 tygodni progresją MS (wskaźnik OR=1,55 (95% CI: 0,41; 5,91) ani w przypadku

prawdopodobieństwa wystąpienia utrwalonej przez 12 tygodni progresji stwardnienia rozsianego (HR=1,55 (95% CI: 0,44; 5,45)).

Analiza bezpieczeństwa

W związku z ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę w AKL, w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania FREEDOMS w populacji ogólnej RRMS dla porównania FIN vs PLC.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla I linii leczenia chorych z RRMS wykazały, iż w ciągu 24 miesięcy zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych, tj. 93,4% w grupie FIN oraz u 91,6% w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie PLC (12,9%) niż w grupie FIN (9,0%), jednak różnica między grupami była nieistotna statystycznie. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. u $\geq 10\%$ chorych) w grupie FIN wskazano: zapalenie nosogardzieli (26,2%), ból głowy (23,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (18,4%), zakażenie wirusem grypy (13,9%), ból pleców (13,1%), biegunkę (11,1%), zwiększoną aktywność ALAT (11,1%) oraz zmęczenie (10,2%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla I i II linii leczenia łącznie wykazały, iż zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 94,4% pacjentów przyjmujących FIN oraz u 92,6% z grupy PLC - różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. u $\geq 10\%$ chorych) w grupie FIN w badaniu wskazano: zakażenia górnych dróg oddechowych (49,9%), zapalenie nosogardzieli (27,1%), ból głowy (25,2%), nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych czynności wątroby (15,8%), zakażenie wirusem grypy (12,9%), ból pleców (11,8%), biegunkę (11,8%), zmęczenie (11,3%) oraz kaszel (10,1%).

W dokumentach odnalezionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa (tj. dokumenty i komunikaty URLP, EMA (PRAC), FDA, oraz w ChPL Gilenya) wskazano na występowanie związanego ze stosowaniem fingolimodu ryzyka rozwoju bradyarytmii i bloku przedsionkowo-komorowego po przyjęciu pierwszej dawki. Fingolimod może również zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń oraz zespołu fagocytarnego. Wśród innych zagrożeń związanych ze stosowaniem fingolimodu w odnalezionych dokumentach wymieniono: obrzęk płamki, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost ciśnienia krwi, zmniejszenie FEV1 i DLCO, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, nadwrażliwość i toksyczny wpływ na płodność.

W badaniach klinicznych przedstawionych w AKL nie odnotowano przypadków wystąpienia postępującej, wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z SM, którzy byli leczeni fingolimodem. Jednakże, w najnowszych komunikatach i dokumentach dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Gilenya (tj. URPL 2015, FDA 2015 oraz EMA/PRAC 2015) wskazane jest występowanie PML u pacjentów z SM, przyjmujących FIN, bez wcześniejszego leczenia natalizumabem lub innymi lekami immunosupresyjnym w wywiadzie. Dodatkowo, w komunikacie wydanym przez firmę Novartis w sierpniu 2015 r. wskazana jest informacja o trzecim przypadku wystąpienia PML u pacjenta z nawracającą postacią SM, leczonego fingolimodem, bez wcześniejszej terapii natalizumabem).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z brakiem danych z badań klinicznych potwierdzających występowanie między FIN i technologią alternatywną refundowaną we wnioskowanym wskazaniu istotnych statystycznie różnic w skuteczności w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W związku z tym analiza podstawowa oraz analiza progowa wnioskodawcy zostały wykonane zgodnie z zapisami tegoż artykułu.

Według modelu wnioskodawcy z perspektywy wspólnej, stosowanie FIN (przy założeniu uzyskiwania identycznych wyników zdrowotnych), przy uwzględnieniu RSS jest tańsze [redacted] od stosowania NAT, zaś bez uwzględnienia RSS jest ono droższe [redacted]. Oszacowana przez wnioskodawcę progowa cena produktu leczniczego Gilenya wynosi 6 308,81 zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Gilenya we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną o 2,46 mln zł w I roku oraz o 4,92 mln zł w II roku refundacji. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia wzrosną odpowiednio [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wydatki NFZ w scenariuszu minimalnym w wariantcie bez RSS będą wyższe o 2,02 mln zł w I roku refundacji i 4,04 mln zł w II roku refundacji, natomiast w wariantcie z RSS będą wyższe odpowiednio [redacted]. W scenariuszu maksymalnym w wariantcie bez RSS wydatki NFZ będą wyższe o 3,15 mln zł w I roku refundacji i 6,31 mln zł w II roku refundacji. W wariantcie z RSS będą wyższe odpowiednio [redacted]

W związku z proponowanymi zapisami w programie lekowym dotyczącymi ograniczenia czasu leczenia, wydaje się, iż ustabilizowanie poziomu wydatków budżetowych płatnika publicznego nastąpi po okresie ok. 5-6 lat. Zgodnie z obliczeniami Agencji, stan równowagi ustali się w 2020 roku, a inkrementalne wydatki NFZ w wariantcie bez RSS będą wtedy wyższe o 12,14 mln zł, natomiast w wariantcie z RSS [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadnym wydaje się połączenie wnioskowanego programu lekowego z obowiązującym już programem „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, obejmującym leki finansowane w RES RRMS, tj. finansowanie natalizumabu. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów – m.in. w obowiązującym programie lekowym brak jest zapisów dotyczących oceny stanu neurologicznego z określeniem EDSS w ramach badań przy kwalifikacji do leczenia, a który widnieje w treści proponowanego przez wnioskodawcę PL. Wprowadzenie zmiany polegającej na konieczności wykonywania oceny stanu neurologicznego z określeniem EDSS, wydaje się zasadne biorąc pod uwagę, iż kryteria wykluczenia z programu obejmują liczbę i ciężkość rzutów oraz progresję choroby, które to oceniane są w skali EDSS. Dodatkowo zasadne wydaje się wprowadzenie oceny neurologicznej z określeniem EDSS w ramach monitorowania leczenia. Zgodnie z protokołem badań klinicznych FREEDOMS oraz AFFIRM monitorowanie EDSS odbywało się co ok. 3 miesiące.

Ponadto, w związku ze zgłaszaniem występowania PML wśród pacjentów przyjmujących fingolimod, zasadnym wydaje się wprowadzenia do programu lekowego w ramach monitorowania leczenia, zapisu o wykonywaniu badań płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC, badanie rezonansu magnetycznego bez i po podaniu kontrastu, a także powtarzanie testu u pacjenta z ujemnym mianem przeciwciał anty-JCV co 6 miesięcy (zapisy te widnieją w obowiązującym PL, jednak dotyczą one terapii natalizumabem).

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że zapisy obu programów lekowych wskazują, że „łączny czas leczenia pacjenta, lekami modyfikującymi przebieg choroby, zależy od decyzji lekarza, nie może jednak przekraczać 60 miesięcy”. Zapis ten budzi wątpliwości zarówno analityków Agencji, jak i ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Większość z odnalezionych przez analityków Agencji rekomendacji refundacyjnych dotyczyła szerszej populacji – pacjentów z RRMS. Dla populacji z RES RRMS odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (HAS 2011, SMC 2014). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność FIN w redukcji rocznej częstości rzutów. Dodatkowo, 3 z odnalezionych rekomendacji są warunkowo pozytywne (NICE 2012, NCPE 2011 oraz PBAC 2011). Brytyjski NICE wydał warunkową rekomendację ze względu na niedostarczenie przez producenta analiz porównujących fingolimod z natalizumabem w populacji RRMS, natomiast dwie pozostałe instytucje zwracały uwagę na zbyt wysoki koszt fingolimodu.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- FREEDOMS** Devonshire V., Havrdova E., Radue E. i in., Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: Subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study, *The Lancet Neurology* 2012, 11 (5): 420-428
- Havrdova E., Kappos L., Cohen J. i in., Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): Results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies, Conference: 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Amsterdam Netherlands 2011, 17 (10 SUPPL.1): S200 (abstrakt konferencyjny i poster)
- Kappos L., Cohen J., Collins W. i in., Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014, 3: 494–504
- Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i in., A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis, *The New England Journal of Medicine* 2010, 362:387-401
- Kremenichutsky M, O'Connor P., Hohlfeld Reinhard. i in., Impact of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod: Subgroup analyses of the Fingolimod Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis (FREEDOMS) study, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2014, 3:341–349
- Radue E., Barkhof F., Cohen J. i in., MRI analyses in RRMS patients with highly active disease: Results from FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies, Conference: 64th American Academy of Neurology Annual Meeting New Orleans 2012, 78, Meeting Abstract:1
- AFFIRM** Hutchinson M., Kappos L., Calabresi P.A. i in., The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: Subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL, *Journal of Neurology* 2009, 256 (3):405-415
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Tysabri (natalizumab) 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 15 ml (20 mg/ml) EAN: 5909990084333 w ramach programu lekowego „Leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”. Analiza weryfikacyjna, 2012

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ABN 2015** Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, <http://pn.bmj.com/content/early/2015/06/20/practneurol-2015-001139.full> (data dostępu: 17.09.2015)
- CEM-Cat 2011** Multiple sclerosis: current treatment algorithms, Jordi Ri'o, Manuel Comabella and Xavier Montalban; *Current Opinion in Neurology* 2011, 24:230–237
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence, Multiple sclerosis overview, <http://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis> (data dostępu: 17.09.2015)
- PTN 2012** Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. Halina Bartosik-Psujek. <http://czasopisma.viamedica.pl/ppn/article/viewFile/19865/15568> (data dostępu: 17.09.2015)
- CADTH 2011** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDEC Final recommendation, Fingolimod (Gilenya – Novartis Pharmaceuticals Canada INC.) Indication: multiple sclerosis. https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Gilenya_Nov-18-11_e.pdf (data dostępu: 17.09.2015)
- HAS 2011** Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, 20 July 2011, GILENYA 0.5 mg, hard capsules, perforated unit dose blister packs B/7 (CIP code: 417 785-3); GILENYA 0.5 mg, hard capsules, blister packs B/28 (CIP code: 417 787-6) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/gilenya_ct_10252.pdf (data dostępu: 17.09.2015)
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence, Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis, April 2012; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254/resources/guidance-fingolimod-for-the-treatment-of-highly-active-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf> (data dostępu: 17.09.2015)

NCPE 2011	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of Fingolimod (Gilenya®) for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis, September 2011, http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Fingolimod-Gilenya-summary.pdf (data dostępu: 17.09.2015)
PBAC 2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – PBS, Fingolimod, capsule, 0.5 mg (as hydrochloride), Gilenya® - March 2011 , http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Fingolimod_GILENYA_Novartis_5-3_2011-03_PSD_FINAL.pdf
PTAC 2013	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) , Neurological Subcommittee of PTAC Meeting held 20 September 2013; https://www.pharmac.health.nz/assets/ptac-neurological-subcommittee-minutes-2013-09.pdf (data dostępu; 17.09.2015)
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium, Resubmission fingolimod (as hydrochloride), 0.5mg hard capsules (Gilenya®) SMC No. (763/12); https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fingolimod_Gilenya_RESUBMISSION_FINAL_August_2012_amended_30.08.12.pdf (data dostępu: 17.09.2015)

Pozostałe publikacje

ChPL Gilenya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gilenya (data ostatniej aktualizacji: 14/07/2015)
EMA (PRAC) 2015	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 04 - 07 May 2015,
FDA 2015	Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, Gilenya (fingolimod) capsules, 2015,
FDA 2014	Food and Drug Administration, Highlights of prescribing information, Gilenya® (fingolimod) capsules, 2014
Kułakowska 2010	Kułakowska A. i in., Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study. Wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozsianego w Polsce – wieloośrodkowe badanie pilotażowe., Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 5: 443–452
MSIF	MS International Federation, http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/ (data dostępu: 17.09.2015)
MZ 26082015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.
PTSR	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, http://www.ptsr.org.pl/pl/postaci_sm,104.asp (data dostępu: 17.09.2015)
Szczeklik 2014	Gajewski P. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, s. 2130-2134. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
URPL 2015	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia w związku z pierwszym zgłoszonym przypadkiem PML, 2015
URPL 2013	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia: zespół fagocytarny zgłoszony u pacjentów leczonych fingolimodem (Gilenya), 2013
URPL 2012a	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący wzmożonego monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczęcia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod) u pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, 2012
URPL 2012b	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Zaktualizowana informacja do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotycząca monitorowania czynności układu sercowo-naczyniowego podczas rozpoczęcia produktem leczniczym Gilenya (fingolimod), 2012

14. Załączniki

Załącznik 1. Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 7 września 2015 r.

Załącznik 2. Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 8 września 2015 r.

Załącznik 3. Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 8 września 2015 r.

Załącznik 4. Gilenya® (fingolimod) w leczeniu chorych na szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego – Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0, ██████████, Warszawa, 8 września 2015 r.

Załącznik 5. Projekt uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.