

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4351-31/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Cezary Głogowski.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
-dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Nr: AOTMiT-OT-4351-31.2015

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Ja, Cezary Głogowski, niniejszym oświadczam, iż wykonuję czynności zarobkowe dla firmy Biogen Poland Sp. z o.o., będącej przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego dla leku Tysabri 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN 5909990084333, na podstawie umowy o pracę oraz jestem posiadaczem akcji firmy Biogen Limited.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI 25.09.2015**



<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Biogen Poland Sp. z o.o.  
ul. Poleczki 35, 02-822 WARSZAWA  
NIP 525-249-09-92  
REGON 142628672

2015-09-28  
Zaś do  
22:09/MS

## Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMIT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi												
Rozdz. 3.1.2.1, str. 10/52	<p>Wskazanie we wniosku refundacyjnym nie jest zgodne z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego dla populacji RES (por. tabela poniżej).</p> <p>Różnice odnoszą się zarówno do objawów klinicznych, jak i zmian w obrazie MRI. Zgodnie z definicją przyjętą we wniosku wystarczy stwierdzenie co najmniej 2 rzutów powodujących niesprawność, podczas gdy w programie lekowym chodzi o rzuty wymagające leczenia sterydami oraz powodujące ściśle określoną niesprawność (wzrost EDSS o minimum 2 pkt).</p> <p>Rozbieżności pomiędzy wskazaniem refundacyjnym a zapisami programu lekowego dotyczą również kryteriów odnoszących się do zmian obserwowanych w MRI.</p> <table border="1" data-bbox="391 801 1340 1097"> <thead> <tr> <th>Kryterium</th> <th>Wnioskowane wskazanie</th> <th>Program lekowy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba i ciężkość rzutów</td> <td>2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku</td> <td>co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)</td> </tr> <tr> <td>Zmiany w MRI</td> <td>Gd (+) 1 lub więcej</td> <td>więcej niż 1</td> </tr> <tr> <td>W sekwencji T2</td> <td>znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym MRI</td> <td>więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian)</td> </tr> </tbody> </table>	Kryterium	Wnioskowane wskazanie	Program lekowy	Liczba i ciężkość rzutów	2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku	co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)	Zmiany w MRI	Gd (+) 1 lub więcej	więcej niż 1	W sekwencji T2	znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym MRI	więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian)
Kryterium	Wnioskowane wskazanie	Program lekowy											
Liczba i ciężkość rzutów	2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku	co najmniej 2 rzuty wymagające leczenia sterydami powodujące niesprawność (w czasie rzutu wzrost EDSS o minimum 2 pkt)											
Zmiany w MRI	Gd (+) 1 lub więcej	więcej niż 1											
W sekwencji T2	znaczące zwiększenie liczby zmian T2 w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym MRI	więcej niż 2 nowe zmiany w sekwencji T2 (w sumie nie mniej niż 9 zmian)											
Rozdz. 3.6, str. 14/52	<p>W analizach oceny technologii medycznej fingolimod został porównany wyłącznie z natalizumabem.</p> <p>Natalizumab jest obecnie najskuteczniejszym lekiem dostępnym dla pacjentów z szybko postępującą postacią choroby (populacja RES), finansowanym ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Zgodnie z programem lekowym nie może być on jednak stosowany u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV, którzy stanowią około 50–60% wszystkich chorych z SM. Takie ograniczenie nie ma miejsca w innych krajach poza Polską. Również Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w stanowisku o potrzebach modyfikacji programów leczenia stwardnienia rozsianego postuluje rozszerzenie stosowania natalizumabu w programie lekowym o populację pacjentów JCV(+) tak, aby program lekowy był zgodny z aktualnymi standardami leczenia (Źródło: Polski Przegląd Neurologiczny 2014;10(2):71-82).</p> <p>Obecny status refundacyjny oznacza, że natalizumab stanowi alternatywę terapeutyczną (komparator) wyłącznie dla pacjentów JCV(-), podczas gdy u pozostałych pacjentów (stanowiących co najmniej połowę populacji RES) fingolimod powinien zostać porównany z inną dostępną i refundowaną opcją terapeutyczną.</p> <p>Obecnie w Polsce w leczeniu SM finansowane są również interferony beta oraz octan glatirameru – ich wskazanie jest szersze i obejmuje również populację RES, a zatem istnieje możliwość zastosowania tych</p>												

64

	<p>preparatów u pacjentów z RES, u których nie ma możliwości zastosowania natalizumabu, choć należy spodziewać się niższej skuteczności tych preparatów.</p> <p>W przypadku agresywnych postaci SM, w razie nieskuteczności leczenia lub braku innych opcji wytyczne kliniczne oraz eksperci wskazują mitoksantron, jako możliwą opcję terapeutyczną, aczkolwiek preparat ten nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce (z wyjątkiem importu docelowego).</p> <p>Podsumowując, w ramach analiz oceny technologii medycznej w populacji RES fingolimod powinien zostać porównany z natalizumabem u pacjentów JCV(-), natomiast u chorych z obecnością przeciwciał anti-JCV wśród komparatorów powinien znaleźć się interferon beta i/lub octan glatirameru. Ewentualnie można również rozważyć porównanie z mitoksantronem.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3, str. 17/52</p>	<p>Analizę kliniczną w populacji pacjentów RES RRSM przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy retrospektywnej (post hoc) z 2 badań randomizowanych (FREEDOMS i AFFIRM). Z uwagi na małą liczebność próby (85 pacjentów z badania FREEDOMS oraz 209 pacjentów z badania AFFIRM) uzyskane rezultaty cechują się niską precyzją, a tym samym nie posiadają wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic, nawet jeśli takowe istnieją. Ponadto retrospektywny charakter analizy osłabia wiarygodność metodyczną wyników.</p> <p>W takiej sytuacji zasadne jest przeprowadzenie przede wszystkim analizy w populacji ogólnej (dane zgodne z ITT), natomiast wyniki analizy post hoc powinny pełnić rolę pomocniczą, dla potwierdzenia kierunku i wielkości efektu zdrowotnego.</p> <p>Zestawienie wyników badań AFFIRM oraz FREEDOMS dla populacji ogólnej (patrz tabela poniżej) wskazuje, że oba preparaty cechują się wyższą skutecznością niż placebo, aczkolwiek względna poprawa w grupie natalizumabu była większa niż w ramieniu fingolimodu w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych, przy czym w odniesieniu do większości z nich efekt natalizumabu był około 2-krotnie większy niż efekt związany z terapią fingolimodu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) redukcja rocznej liczby rzutów (-0,5 vs -0,22)</li> <li>2) redukcja liczby zmian widocznych po wzmocnieniu Gd (-2,26 vs -0,9)</li> <li>3) redukcja liczby zmian nowych lub powiększających się w T2-zależnych objawach (-9,1 vs -7,3)</li> <li>4) redukcja odsetka pacjentów z utrwaloną progresją (12% vs 6%)</li> </ol> <p>W populacji RES wykazano przewagę natalizumabu nad placebo w odniesieniu do rocznej częstości rzutów, liczby zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem, liczby zmian nowych lub powiększających się w obrazach T2-zależnych, odsetka pacjentów z utrwaloną progresją choroby. Tymczasem przewaga fingolimodu nad placebo była widoczna wyłącznie w zakresie redukcji średniej rocznej częstości</p>

G

rzutów, podczas gdy w zakresie pozostałych parametrów fingolimod nie różni się istotnie statystycznie od placebo. Również dane z dokumentu EPAR dla fingolimodu (EMA/108602/2011; tabela 16 na str. 59) wskazują na brak przewagi fingolimodu nad placebo dla punktu końcowego liczba chorych z utrwaloną 3-miesięczną progresją niesprawności w podgrupie pacjentów z dwoma lub więcej rzutami w poprzedzającym roku i z jedną lub więcej zmianą gadolinową na początku obserwacji.

Ponadto efekt terapeutyczny fingolimodu wydaje się być ponad 2-krotnie słabszy niż natalizumabu. Stosowanie natalizumabu pozwalało zmniejszyć liczbę rzutów średnio 1,2 epizodów na pacjenta na rok, podczas gdy stosowanie FIN związane było z redukcją o 0,5 epizodu na pacjenta na rok.

Wyniki uzyskane w populacji ogólnej					
Badanie	Aktywna terapia		PLC		Aktywna terapia vs PLC
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD [95%CI]
<b>Roczna liczba rzutów</b>					
FREEDOMS (FIN)	0,18 (0,37)	425	0,40 (0,68)	418	-0,22 [-0,29 -0,15]
AFFIRM (NAT)	0,23 (0,57)	627	0,73 (1,13)	315	-0,50 [-0,63; -0,37]
<b>Liczba zmian po wzmocnieniu Gd</b>					
FREEDOMS (FIN)	0,20 (0,80)	369	1,10 (2,40)	332	-0,90 [-1,17; -0,63]
AFFIRM (NAT)	0,2 (2,7)	627	2,4 (6,3)	315	-2,26 [-2,94; -1,58]
<b>Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych</b>					
FREEDOMS (FIN)	2,50 (7,20)	370	9,80 (13,20)	339	-7,30 [-8,89; -5,71]
AFFIRM (NAT)	1,9 (9,2)	627	11,0 (15,7)	315	-9,10 [-10,98; -7,22]
<b>Liczba chorych z utrwaloną przez 12 tyg. progresją MS</b>					
FREEDOMS (FIN)	75 (18%) <sup>a</sup>	425	101 (24%) <sup>a</sup>	418	0,67 [0,48; 0,94] <sup>b</sup>
AFFIRM (NAT)	107 (17%) <sup>a</sup>	627	91 (29%) <sup>a</sup>	315	0,51 [0,37; 0,70] <sup>b</sup>
<b>Wyniki uzyskane w populacji RES</b>					
Badanie	Aktywna terapia		PLC		Aktywna terapia vs PLC
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	MD [95%CI]
<b>Roczna liczba rzutów</b>					
FREEDOMS (FIN)	0,24 (0,42)	48	0,74 (0,97)	37	MD = -0,50 [-0,83; -0,17]
AFFIRM (NAT)	0,28 (bd)	148	1,46 (bd)	61	MD = -1,18 [-1,88; -0,48]
<b>Liczba zmian po wzmocnieniu Gd</b>					
FREEDOMS (FIN)	0,55 (1,71)	40	1,4 (4,11)	30	MD = -0,85 [-2,41; 0,71]
AFFIRM (NAT)	0,50 (2,80)	148	3,2 (7,40)	61	MD = -2,70 [-4,61; -0,79]

		Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych				
	<b>FREEDOMS (FIN)</b>	6,3 (10,81)	40	17,2 (29,30)	30	MD = -10,90 [-21,91; 0,11]
	<b>AFFIRM (NAT)</b>	4,2 (17,80)	148	19,1 (23,60)	61	MD = -14,90 [-21,48; -8,32]
		Liczba chorych z utrwaloną przez 12 tyg. progresją MS				
	<b>FREEDOMS (FIN)</b>	7 (14,6%) <sup>a</sup>	48	8 (21,6%) <sup>a</sup>	37	OR = 0,62 [0,20; 1,90] <sup>b</sup>
	<b>AFFIRM (NAT)</b>	21 (14,2%) <sup>a</sup>	148	18 (29,5%) <sup>a</sup>	61	OR = 0,40 [0,19; 0,81] <sup>b</sup>
a) n(%); b) OR [95%CI]						
Rozdz. 4.1.4, str. 18–19/52	Przeprowadzone w analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie pośrednie w odniesieniu do liczby zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem oraz liczby nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych jest nieuprawnione ze względu na różnice w definicjach punktu końcowego pomiędzy badaniami FREEDOMS i AFFIRM. W badaniu FREEDOMS nie uwzględniano zmian widocznych w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu SM, podczas gdy w badaniu AFFIRM uwzględniano wszystkie zdarzenia obserwowane w danym okresie obserwacji.					
		<b>Punkt końcowy</b>	<b>FREEDOMS</b>		<b>AFFIRM</b>	
		<b>Liczba zmian po wzmocnieniu Gd</b>	Nie uwzględniano zmian widocznych w ciągu 30 dni od wystąpienia rzutu SM wymagającego podania sterydów		Uwzględniano wszystkie zmiany (analiza ITT)	
		<b>Liczba zmian T2-zależnych</b>				
Rozdz. 4.2.1, str. 19/52	W przeprowadzonym porównaniu pośrednim (w populacji RES) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami w rocznej częstości rzutów, w ocenie liczby zmian widocznych po wzmocnieniu Gd, w liczbie nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych oraz liczbie chorych z utrwaloną przez 12 tyg. progresją SM. Wyniki te obarczone są jednak licznymi błędami i niepewnościami. Po pierwsze, zostały opracowane na podstawie danych z analizy post hoc, której wiarygodność metodyczna jest niższa niż wyników uzyskanych w ramach ITT. Po drugie, ze względu na małą liczebność próby uzyskane wyniki cechują się niską precyzją. Po trzecie, w badaniach AFFIRM i FREEDOMS stosowano różne definicje punktów końcowych związanych ze zmianami w MRI.					
	Biorąc pod uwagę małą liczebność grup w populacji RES, jak również charakter analiz, z której te dane pochodzą (retrospektywne analizy post-hoc) zasadnym wydaje się przeprowadzenie przede wszystkim analizy w populacji ogólnej pacjentów z RRSM (większa populacja). Zgodnie z wcześniejszym stanowiskiem AOTM przedstawionym w AWA (AOTM-OT-4351-24/2012) wzajemne różnice pomiędzy efektywnością NAT i komparatorów (w tym fingolimodu) obserwowane w porównaniu pośrednim dla populacji ogólnej utrzymują się również u pacjentów z wysoką aktywnością choroby, m.in. w podgrupie z szybko postępującą postacią choroby (RES).					
W populacji ogólnej wykazano istotną statystycznie przewagę						

	<p>natalizumabu nad fingolimodem w odniesieniu do rocznej częstości rzutów SM oraz średniej zmiany niesprawności wyrażonej w postaci wyniku w skali EDSS (tabela poniżej).</p> <table border="1" data-bbox="391 309 1337 488"> <thead> <tr> <th colspan="3">Wyniki porównania pośredniego NAT z FNG uzyskane metodą MTC</th> </tr> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Populacja ogólna<sup>a</sup></th> <th>Subpopulacja RES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Roczna częstość rzutów SM</td> <td>MD = -0,28 [-0,42; -0,14]</td> <td>MD = -0,68 [-1,45; 0,09]</td> </tr> <tr> <td>Średnia zmiana wyniku w skali EDSS</td> <td>MD = -0,24 [-0,43; -0,05]</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki bezpośredniego porównania leków z placebo opisane w publikacjach źródłowych wskazują na istotną statystycznie różnicę w prawdopodobieństwie wystąpienia utrwalonej przez 12 tygodni progresji niesprawności w populacji pacjentów z RES leczonych natalizumabem (redukcja ryzyka o 53%, HR=0,47 95%CI:0,24,0,93 p=0,029), takiej różnicy nie wykazano w przypadku populacji z RES leczonej fingolimodem (redukcja ryzyka o 27%, HR= 0,73, 0,25-2,07; p=0,55).</p>	Wyniki porównania pośredniego NAT z FNG uzyskane metodą MTC			Punkt końcowy	Populacja ogólna <sup>a</sup>	Subpopulacja RES	Roczna częstość rzutów SM	MD = -0,28 [-0,42; -0,14]	MD = -0,68 [-1,45; 0,09]	Średnia zmiana wyniku w skali EDSS	MD = -0,24 [-0,43; -0,05]	bd
Wyniki porównania pośredniego NAT z FNG uzyskane metodą MTC													
Punkt końcowy	Populacja ogólna <sup>a</sup>	Subpopulacja RES											
Roczna częstość rzutów SM	MD = -0,28 [-0,42; -0,14]	MD = -0,68 [-1,45; 0,09]											
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS	MD = -0,24 [-0,43; -0,05]	bd											
<p>Rozdz. 5.2.3, str. 30/52</p>	<p>W analizie uzupełniającej do analizy ekonomicznej założono, że podawanie natalizumabu we wlewie dożylnym wpływa na obniżenie jakości życia chorych. Założenie to jest nieuprawnione, gdyż zostało oparte na publikacji o obniżeniu jakości życia pacjentów z SM w przypadku iniekcji, w której oceniano równocześnie wpływ częstości podania i występujących działań niepożądanych, a nie tylko drogi podania. Iniekcje w przedmiotowym badaniu były podawane zdecydowanie częściej niż natalizumab (od 1 x/tydzień do codziennie) i były z nimi związane z inne możliwe działania niepożądane (objawy grypopodobne i skórne), odmienne całkowicie co do charakteru i częstości występowania i uciążliwości od działań niepożądanych natalizumabu stosowanego we wlewie dożylnym 1 x/4 tygodnie. Podchodząc do zagadnienia w podobny sposób jak autorzy analizy można by wziąć pod uwagę np. adherencję, która ma znaczenie dla efektywności terapii i w konsekwencji teoretycznie założyć, że dla natalizumabu przyjmowanego wyłącznie przy udziale personelu medycznego adherencja będzie maksymalna/wyższa w porównaniu z lekiem samodzielnie stosowanym przez chorego. Brak jednak danych porównujących bezpośrednio te 2 leki pod tym względem. Również wg analityków AOTMiT analiza uwzględnia tylko pozytywne aspekty stosowania fingolimodu (droga podania), pomijając aspekty negatywne (mniejsza skuteczność) (AWA str 32).</p>												
<p>Tabela 20; str. 31,</p>	<p>W analizie zwrócono uwagę, że natalizumab nie jest właściwym komparatorem w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-JCV, jednak poza wskazaną adnotacją brak jest dalszych wniosków dotyczących tego istotnego błędu. Można oczekiwać, że w porównaniu fingolimodu z interferonem beta, octanem glatirameru lub „brakiem terapii systemowej” (komparator w analizie wpływu na budżet), oceniana interwencja nie byłaby efektywna kosztowo. Uzasadnieniem tych oczekiwań może być:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak efektywności kosztowej jako wynik analizy dla porównania</li> </ul>												

GA

	<p> fingolimodu i interferonu beta oraz fingolimodu i braku leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby w populacji po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu (Rekomendacja nr 76/2012 prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produkty leczniczego Gilenya we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu);</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wyraźny wzrost kosztów w analizie wpływu na budżet wynikający z różnicy kosztów pomiędzy fingolimodem a „brakiem terapii systemowej”,</li><li>• w analizie ekonomicznej dla fingolimodu zakłada się, że „EDSS nie zmienia się w trakcie terapii fingolimodem lub natalizumabem” (str. 118 analizy ekonomicznej). Jeśli faktycznie w analizie zastosowanie fingolimodu nie wpływa na progresję choroby (ze względu na zaciemnienia analizy nie jest to jasne), to jedynym źródłem oszczędności pomiędzy terapią z zastosowaniem fingolimodu i interferonu beta/octanu glatirameru/”braku leczenia systemowego” byłaby redukcja częstości rzutów. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej fingolimod pozwala na uniknięcie średnio 0,5 rzutu rocznie w porównaniu z placebo – co przy koszcie rzutu z analizy ekonomicznej (3640 zł w przypadku hospitalizacji) i przy wpływie na QALY (-0,094) przekłada się na oszczędność maksymalnie 9100 zł i zyskane QALY na poziomie 0,235 w horyzoncie 5 lat (wydaje się bowiem, że po zakończeniu okresu leczenia w programie w modelu nie uwzględnia się wpływu interwencji na przebieg choroby). Takie różnice pozwalają na osiągnięcie poziomu efektywności kosztowej tylko w przypadku gdy różnica kosztów terapii fingolimodem i jego komparatorem w okresie 5 lat jest nie wyższa niż 37,5 tys. zł. Różnica kosztów na tym poziomie przekłada się na mniej niż 600 zł różnicy dla 4-tygodniowej terapii (analiza uproszczona, bez dyskontowania). W kontekście wyraźnych różnic pomiędzy kosztami fingolimodu i jego komparatorów w populacji z przeciwciałami anti-JVC, osiągnięcie takiej relacji cen nawet przy zastosowaniu umowy podziału ryzyka wydaje się mało prawdopodobne.</li><li>• Uwzględnienie w przypadku natalizumabu jedynie możliwości progresji EDSS (nie uwzględniono możliwości poprawy stanu chorego) również nie jest prawidłowe w świetle danych długoterminowych z rejestrów leczenia natalizumabem. Z opublikowanych danych 5-letniego badania obserwacyjnego TOP - dotyczącego ogólnej populacji RISM leczonej natalizumabem wynika, że prawdopodobieństwo regresji EDSS u pacjentów leczonych natalizumabem (zmniejszenie niesprawności) jest istotnie wyższe niż prawdopodobieństwo progresji EDSS (<math>p &lt; 0,0001</math>) (Źródło: Butzkueven H, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014). Dane z innego rejestru <i>MS Base</i> wykazały istotną statystycznie różnicę na korzyść natalizumabu w porównaniu z fingolimodem odnośnie prawdopodobieństwa regresji EDSS (2,8 razy wyższy wskaźnik</li></ul>
--	---

GA



	utrwalonej regresji stopnia niesprawności obserwowano po zmianie leczenia na natalizumab vs zmiana na fingolimod $p < 0,001$ ) (Źródło: Kalincik T, Annals of Neurology 2014).
Rozdz. 5.3.2 str. 32	W ocenie danych wejściowych do modelu znajduje się sformułowanie dotyczące sposobu rozliczania podań natalizumabu: „Należy zauważyć, iż ze względu na wyższą wycenę hospitalizacji jednodniowej w programie lekowym, ten sposób rozliczania jest bardziej korzystny dla świadczeniodawców [niż podanie w trybie ambulatoryjnym] i prawdopodobnie będzie przez nich preferowany.” Wydaje się, że w zakresie realizacji kontraktu na świadczenia w programie lekowym, ze względu na ograniczoną wysokość kontraktu oraz zapisy wynikające z umów z oddziałami NFZ, świadczeniodawcy nie będą skłonni rozliczać świadczenia przy uwzględnieniu procedury o wyższej wycenie w sytuacji, gdy podanie leku faktycznie nie wymaga całonocnego pobytu pacjenta na oddziale. Preferencje świadczeniodawców w zakresie uzyskania wyższej wyceny za świadczenie podania leku mogłyby mieć znaczenie tylko wówczas, gdyby realizacja zadań w programie lekowym mieściłaby się w grupie świadczeń nielimitowanych.
Rozdz. 5.3.4 str. 33	Według danych z publikacji O'Day 2014 w grupie chorych z RES natalizumab okazał się terapią dominującą – tańszą i bardziej skuteczną, zaś w przypadku populacji ogólnej 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 powyższej publikacji przyjęto, iż natalizumab charakteryzuje się większą liczbą unikniętych nawrotów w przeliczeniu na pacjenta w ciągu 2 lat (dla populacji RES RRMS NAT= 1,92 vs FIN= 1,59). Naszym zdaniem adaptacja modelu O'Day poprzez zmianę przyjętych punktów końcowych (QALY zamiast uniknięcia nawrotu choroby) przy jednoczesnym oparciu się o błędnie przyjęte założenia o braku różnic w efektywności, w tym zmiany niesprawności ocenianej w skali EDSS wiedzie do opacznych wyników.
str. 36 tabela 25, str. 37	Założenia do analizy wpływu na budżet są mocno kontrowersyjne. Trudno zaakceptować, że 100% pacjentów z noworozpoznanym RES otrzyma fingolimod, biorąc pod uwagę odmienne profile bezpieczeństwa natalizumabu i fingolimodu (na co zwrócił uwagę AOTMiT); najprawdopodobniej wyższą skuteczność natalizumabu w populacji RES, co zostało wskazane powyżej, oraz fakt, że tylko 34 ośrodki kliniczne spośród 117 mających kontrakt na leczenie w programie 1 linii leczenia SM (B.29) ma kontrakt z NFZ na leczenie w programie 2giej linii (B.46). Wynika z tego, że część noworozpoznanych chorych, którzy np. nie będą chcieli podróżować do większych ośrodków miejskich, gdzie na ogół są zlokalizowane ośrodki leczące w programie 2 giej linii, pozostanie w mniejszych ośrodkach i otrzyma leczenie lekami z programu 1 linii: interferonem beta lub octanem glatirameru.
str. 36	W analizie zwrócono uwagę, że w populacji pacjentów z RES RRMS u

68

tabela 25	których stwierdza się obecność przeciwciał anti-JCV przyjęto w scenariuszu istniejącym „brak terapii systemowej”. W świetle obowiązujących obecnie programów lekowych dla stwardnienia rozsianego wymienieni wyżej pacjenci mogą być leczeni interferonem beta lub octanem glatirameru (por. odpowiedź do AWA Rozdz. 3.6, str. 14/52). Należy jednak stwierdzić, że nieuwzględnienie interferonu beta i octanu glatirameru w scenariuszu istniejącym stanowi podejście konserwatywne.
-----------	---

## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
str. 118, rozdział 13	W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przy wniosku o braku istotnych statystycznie różnic w częstości występowania rzutów znalazła się informacja o tym, że „bezwzględne wartości przemawiają na korzyść fingolimodu”. Interpretacja wskazanych „bezwzględnych wartości” jest w tym przypadku bardzo myląca. W rzeczywistości, w ramieniu fingolimodu częstość rzutów była nieznacznie niższa niż w ramieniu natalizumabu: ARR=0,24 vs 0,28, <u>jednak kluczowe znaczenie ma w tym przypadku efekt względem placebo</u> . Różnica częstości rzutów pomiędzy fingolimodem a placebo to -0,50, podczas gdy różnica pomiędzy natalizumabem i placebo to -1,18. Wyniki te przekładają się na średnią różnicę rocznej częstości rzutów pomiędzy fingolimodem a natalizumabem na poziomie 0,68 (-0,09;1,45), która jest bliska poziomowi istotności statystycznej ( <u>wynik na korzyść natalizumabu</u> ).
str. 118, rozdział 13	W opracowaniu znajduje się stwierdzenie, że w odnalezionych publikacjach nie oceniono punktu końcowego związanego z EDSS, na podstawie którego wysnuwa się wniosek o konieczności założenia, że EDSS nie zmienia się w trakcie terapii fingolimodem lub natalizumabem. Jest to stwierdzenie błędne – uwzględniony w analizie klinicznej punkt końcowy „utrwalona progresja stwardnienia

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

66

	<p>rozszianego” jest w sposób ścisły związany z EDSS, gdyż ten punkt końcowy definiowany jest jako utrzymujący się w wzrost EDSS <math>\geq 1</math> (w definicji występują niewielkie różnice warunków szczegółowych dla tego punktu końcowego pomiędzy badaniami AFFIRM i FREEDOMS).</p> <p>W analizie klinicznej w zakresie oceny prawdopodobieństwa utrwalonej progresji stwardnienia rozszianego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy fingolimodem i natalizumabem: HR 1,55 (0,44; 5,45), jednak można zauważyć, że <u>wynik średni obliczeń to wynik na korzyść natalizumabu</u>. Ponadto w porównaniu natalizumabu z placebo osiągnięto istotną statystycznie przewagę leku nad placebo, natomiast w porównaniu fingolimodu z placebo różnica w zakresie redukcji ryzyka utrwalonej progresji nie była istotna statystycznie.</p> <p>Wobec powyższego, przyjęte w analizie ekonomicznej założenie, że EDSS nie zmienia się w trakcie terapii (fingolimodem lub natalizumabem) wydaje się nieuprawnione, zwłaszcza w kontekście przedstawionych powyżej wyników porównania (por. uwagi do AWA Rozdz. 4.1.3, 4.1.4), które wskazują na przewagę natalizumabu nad fingolimodem.</p> <p>Tym samym należy z całą mocą podkreślić, że przyjęte w analizie ekonomicznej założenie o identycznej skuteczności fingolimodu i natalizumabu jest błędne, a tym samym nieuprawnione jest przeprowadzanie analizy minimalizacji kosztów. Wobec stwierdzonych różnic należało przeprowadzić analizę użyteczności oraz wyznaczyć koszty uzyskania dodatkowej jednostki efektu za pomocą natalizumabu lub oszczędności przypadające na 1 utraconą jednostkę QALY.</p>
--	--

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

**c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 9, 12, 46, 51	<p>W analizie znajduje się wniosek „Stosowanie fingolimodu będzie mniej uciążliwe niż stosowanie natalizumabu (podanie leku doustnie a nie w infuzji)”, który jest powtarzany w różnych częściach analizy. ”Sformułowanie to jest nieuprawnione, nie oparte o żadne wiarygodne dowody naukowe, gdyż nie są znane prace porównujące natalizumab z fingolimodem pod względem wpływu drogi i częstości podania na jakość życia. Autorzy analizy odwołują się do analizy ekonomicznej i przyjętego w niej błędnego założenia opartego na publikacji o obniżeniu jakości życia pacjentów z SM w przypadku iniekcji, nie uwzględniającej natalizumabu, w której oceniano równocześnie wpływ częstości podania leku i występujących działań niepożądanych, a nie drogi podania. Iniekcje w przedmiotowym badaniu były podawane zdecydowanie częściej niż natalizumab (od 1 x/tydzień do codziennie) i były z nimi związane z inne możliwe działania niepożądane (objawy grypopodobne i</p>

G

	skórne), odmienne całkowicie co do charakteru i częstości występowania i uciążliwości od działań niepożądanych natalizumabu stosowanego we wlewie dożylnym 1 x/4 tygodnie.
Str. 23	Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTMiT gdyż nie oblicza wpływu proponowanej zmiany na wszystkie składowe nakładów płatnika publicznego, m.in. nie podaje informacji wynikających z wpływu większej skuteczności leczenia aktywnego natalizumabem lub fingolimodem w stosunku do nieleczenia, tj. informacji nt. zmniejszenia kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji),ch (pkt. 5.1.6 Wytycznych).
Str. 24	Założenie że „ <i>fingolimod nie wymaga specjalnych środków związanych z jego podaniem – wydawanie leku może odbywać się w trakcie wizyt monitorujących stan zdrowia chorego, nie generując żadnych dodatkowych kosztów,</i> ” jest nieprecyzyjne. Szereg badań diagnostycznych i konsultacji lekarskich wymaganych do włączenia terapii fingolimodem jest wykonywany w trakcie hospitalizacji. Również założenie , że „ <i>Natalizumab podawany jest we wlewie dożylnym, który wykonywany jest w szpitalu – co wiąże się z kosztem wynoszącym 468 PLN</i> ” nie jest uprawnione, gdyż zgodnie z zapisami programu i zarządzeniem Prezesa NFZ może być i jest podawany również w trybie ambulatoryjnym (wycena 2 pkt).

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.