



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Gilenya (fingolimod)

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.18.2019

Data ukończenia: 18.07.2019 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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 2018 r., poz. 1330 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 2018 r., poz. 1000 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
amp.	ampułka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
Bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EU CTR	ang. <i>EU Clinical Trials Register</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IS	istotność statystyczna
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i>
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
P	poziom istotności statystycznej

PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
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)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
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
UE	Unia Europejska
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 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	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	29
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	29
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	32
3.5. Refundowane technologie medyczne	39
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	42
4. Ocena analizy klinicznej	43
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	43
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	44
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	47
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	47
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	47
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa	52
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	53

4.2.3.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	53
4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	58
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	58
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	71
6.3.4.	Komentarz Agencji.....	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11.	Kluczowe informacje i wnioski	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	81
14.	Źródła.....	82
15.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.04.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3402.2018.13.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Gilenya, Fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28, kaps. EAN: 5909990856480
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego: „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”
[redacted]
-

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:

- [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland sp. z o.o.
Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.04.2019 r., znak PLR.4600.3402.2018.13.PB (data wpływu do AOTMiT 24.04.2019 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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Gilenya, Fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28, kaps. EAN: 5909990856480

stosowanego w ramach programu lekowego: „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.05.2019 r., znak OT.4331.18.2019.KD.14 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 06.06.2019 r. Ze względu na ich niekompletność w dniu 14.06.2019 r. pismem znak: OT.4331.18.2019.AS.20 Agencja ponownie wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia Agencji w dniu 19.06.2019 r.

W dniu 02.07.2019 r., pismem znak PLR.4600.3402.2018.22.MS, Ministerstwo Zdrowia zawiesiło postępowanie na prośbę wnioskodawcy z dnia 02.07.2019 r. Postępowanie zostało podjęte w dniu 15.07.2019 r., pismo znak PLR.4600.3402.2018.24.MS, również na prośbę wnioskodawcy z dnia 09.07.2019 r. W dniu 15.07.2019 r. wnioskodawca przekazał aktualizację analiz farmakoeconomicznych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby), [redacted], Wersja 1.2, Warszawa 2019,
- Analiza efektywności klinicznej, Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby), [redacted], Wersja 1.2, Warszawa 2019,
- Analiza ekonomiczna dla leku, Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby), [redacted], Wersja 1.2, Warszawa 2019,
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby), [redacted] Wersja 1.2, Warszawa 2019,
- Analiza racjonalizacyjna, Gilenya (fingolimod) w leczeniu chorych na ustępująco-nawracającą postać stwardnienia rozsianego o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającą się, ciężką postać choroby), [redacted], Wersja 1.2, Warszawa 2019.

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, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Gilenya, Fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28, kaps. EAN: 5909990856480
Kod ATC	L04AA27
Substancja czynna	fingolimod
Wnioskowane wskazanie	Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)
Dawkowanie	<p>U dorosłych, zalecana dawka produktu leczniczego Gilenya to jedna kapsułka 0,5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę.</p> <p>U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych), zalecana dawka zależy od masy ciała:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dzieci i młodzież o masie ciała ≤40 kg: jedna kapsułka 0,25 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. - Dzieci i młodzież o masie ciała >40 kg: jedna kapsułka 0,5 mg przyjmowana doustnie raz na dobę. <p>Dzieci i młodzież rozpoczynający leczenie od kapsulek 0,25 mg, a następnie osiągający stabilną masę ciała powyżej 40 kg powinni przejść na leczenie kapsułkami 0,5 mg.</p> <p>Po zmianie dawki dobowej z 0,25 mg na 0,5 mg zaleca się powtórzenie takiego samego monitorowania po podaniu pierwszej dawki, jak w przypadku rozpoczynania leczenia.</p> <p>Zaleca się takie samo monitorowanie pacjenta jak podczas podania pierwszej dawki w chwili rozpoczynania leczenia, jeśli leczenie zostało przerwane na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeden dzień lub dłużej podczas pierwszych 2 tygodni leczenia; - ponad 7 dni w 3. i 4. tygodniu leczenia; - ponad 2 tygodnie po jednym miesiącu leczenia. <p>Jeśli leczenie zostało przerwane na krótszy czas niż ten wymieniony wyżej, należy je kontynuować podając następną zaplanowaną dawkę</p>
Droga podania	<p>Doustna</p> <p>Produkt leczniczy Gilenya można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.</p> <p>Kapsułki należy zawsze połykać w całości, bez ich otwierania</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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</p>

Źródło: ChPL Gilenya

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 marca.2011 r., data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 listopada 2015 r. FDA: 21.09.2010 r.
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 dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych: - Pacjenci z wysoką aktywnością choroby pomimo pełnego i właściwego cyklu leczenia co najmniej jednym produktem leczniczym modyfikującym jej przebieg (wyjątki i informacje o czasie trwania okresu oczyszczania organizmu z produktu leczniczego, patrz punkty 4.4 i 5.1). lub - Pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach MRI mózgu lub znaczące zwiększenie liczby zmian T2-zależnych w porównaniu z wcześniejszym, ostatnio wykonywanym badaniem MRI.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</u> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. • <u>Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka</u> <p>Przed wprowadzeniem produktu leczniczego GILENYA do obrotu w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH, ang. Marketing Authorisation Holder) musi uzgodnić zawartość i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu z właściwymi władzami krajowymi.</p>

Źródło: ChPL Gilenya

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 214/2015 z dnia 12 października 2015 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego GILENYA (fingolimodum), kaps. twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN 5909990856480, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G 35)” z uwzględnieniem populacji pacjentów w wieku 12–18 r.ż.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leczenie stwardnienia rozsianego w populacji pediatrycznej, pomimo znacznego postępu w zakresie dostępnych metod farmakoterapii, pozostaje dużym wyzwaniem. Przebieg stwardnienia rozsianego w populacji pediatrycznej jest bardziej agresywny, charakteryzuje się częstszymi rzutami o większym nasileniu, stąd też coraz częściej podkreśla się konieczność wczesnego stosowania leków wpływających na przebieg choroby, w celu uniknięcia szybkiego pogarszania się sprawności.</p> <p>Przeważająca większość dostępnych badań klinicznych dokumentujących skuteczność i bezpieczeństwo leków modyfikujących przebieg choroby była przeprowadzona w populacji osób dorosłych. W chwili obecnej brak jest danych wysokiej jakości dokumentujących skuteczność i bezpieczeństwo zarówno fingolimodu jak i natalizumabu u osób w wieku</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 140/2017 z dnia 20 listopada 2017 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa za konieczną modyfikację instrumentu podziału ryzyka w sposób zapewniający efektywność kosztową leku. Rada uważa, że w kryteriach włączenia do programu lekowego, w pkt 1.3 należy określić okres, w którym ocenia się wysoką aktywność choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Fingolimod należy do środków stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego, a jego mechanizm działania jest związany z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego. Podobnie jak natalizumab, jest środkiem rekomendowanym u pacjentów nieskutecznie leczonych lekami pierwszego rzutu w tym IFNβ lub octanem galtirameru (GA), jak również jako lek pierwszego rzutu w leczeniu szybko rozwijającej się, ciężkiej rzutowo – remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. W chwili obecnej fingolimod jest finansowany przez maksymalnie 60 miesięcy, w ramach programu lekowego B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Aktualny wniosek refundacyjny dotyczy zniesienia ograniczenia czasowego stosowania fingolimodu oraz rozszerzenie refundacji również na populację chorych z szybko rozwijającą się, ciężką, nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2017 z dnia 24 listopada 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), kapsułki twarde, 0,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990856480, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod, pod warunkiem okresowego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz zapewnienia efektywności kosztowej względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne w obydwu wnioskowanych populacjach.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fingolimodu (FIN) w populacji pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (SOT RRMS) oparto na zestawieniu danych z różnych badań randomizowanych i faz przedłużonych tych badań, w których porównywano FIN stosowany w okresie 24 miesięcy z FIN stosowanym w okresie powyżej 24 miesięcy. Wyniki analizy skuteczności wskazują na długoterminowe utrzymywanie się odpowiedzi klinicznej w odniesieniu do częstości rzutów choroby i odsetka chorych bez ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd). Odsetek chorych bez nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych zwiększa się w czasie.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia fingolimodem nie jest technologią kosztowo-efektywną w obu ocenianych populacjach, zarówno z uwzględnieniem jak i bez zastosowania instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz niezależnie od przyjętej perspektywy (płatna publicznego czy perspektywy wspólnej).</p> <p>Dodatkowo, w ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS w sposób zapewniający efektywność kosztową leku względem wszystkich analizowanych technologii opcjonalnych</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2015 z dnia 28 września 2015r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego 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 ora 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, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Rada Przejrzystości uważa proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Stwardnienie rozsiane jest częstą nieuleczalną chorobą prowadzącą do ciężkiej niesprawności. Po niepowodzeniu leczenia interferonem fingolimod stanowi jedyną opcję terapeutyczną, jego zaletą jest doustna forma podania. Technologia znajduje wsparcie w wytycznych i jest finansowana w większości krajów Europy. Obawy przed powikłaniami – głównie bradykardią ze strony serca, zostały oddalone przez komunikat EMA z 12.04.2013 roku, zalecający monitorowanie chorych przez 24 h po przyjęciu pierwszej dawki leku. Technologia nie przekracza ustawowego progu efektywności kosztowej, jest tańsza od komparatora, jakim jest natalizumab. Zaproponowaną przez producenta propozycję instrumentów dzielenia ryzyka Rada uważa za niewystarczającą, z uwagi na istotny wzrost populacji chorych leczonych w programie.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 78/2015 z dnia 2 października 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod), 0,5 mg, kapsułki twarde, 28 kaps., w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1105.0, Fingolimod, pod warunkiem okresowego monitorowania i oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla fingolimodu, widzi uzasadnienie dla finansowania terapii fingolimodem ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Ocena kliniczna wskazuje na porównywalną skuteczność terapii, ale nie przedstawia porównania profili bezpieczeństwa. Wobec powyższego, a także mając na względzie niepewność oszacowań w analizie klinicznej (wynikająca z ograniczeń metodycznych przedstawionych dowodów naukowych), wskazuje się na konieczność monitorowania i okresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w warunkach praktyki klinicznej.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia fingolimodem może być tańsza niż leczenie alternatywną technologią medyczną. Jednak ze względu na wykazywane w obliczeniach Agencji mniejsze oszczędności niż przedstawia to Wnioskodawca oraz prognozowany wzrost wydatków płatka wynikający z nowych zachorowań, podkreślić należy konieczność dalszego ograniczenia kosztów pojedynczej terapii.</p> <p>Wskazać także należy na potrzebę rozszerzenia panelu opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego lub po niepowodzeniu leczenia I linii, które są finansowane ze środków publicznych. Należy zaznaczyć, że w chwili obecnej dla wskazanej populacji docelowej dostępny jest jeden lek – natalizumab, stanowiący komparator dla ocenianej technologii medycznej.</p> <p>Międzynarodowe wytyczne uznają miejsce fingolimodu w terapii stwardnienia rozsianego w omawianych sytuacjach klinicznych i rekomendują jego stosowanie na równi z natalizumabem, a także finansowanie ze środków publicznych.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej według aktualnego stanu wiedzy obejmuje stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, których mechanizmy działania związane są z istotnym wpływem na układ immunologiczny. Do leków pierwszego rzutu zalicza się preparaty interferonów beta oraz octanu glatirameru. W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.</p> <p>W chwili obecnej brak jest twardych danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych, niemniej jednak, według zaleceń ekspertów (Fazekas 2013; Fazekas 2012; Rio 2011) oraz dowodów klinicznych niższej jakości natalizumab i fingolimod mogą być stosowane w przypadku nieskuteczności leczenia pierwszorzutowego przy pomocy octanu glatirameru czyli w grupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby, jako leki drugiego rzutu.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje objęcie produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem innego instrumentu podziału ryzyka lub obniżenia ceny leku do poziomu zgodnego z przyjętym w Polsce progmem efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Uzasadnienie</p> <p>Fingolimod jest doustnym lekiem nowej generacji i stanowi obecnie rekomendowaną technologię zalecaną przez kompetentne stowarzyszenia medyczne w leczeniu chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami I-ego rzutu (interferon beta, octan glatirameru).</p> <p>Fingolimod był oceniany w badaniu klinicznym III fazy u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), w którym wykazano wyższą jego skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu beta 1a.</p> <p>Rada wzięła pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, który powinien być stosowany zgodnie z rekomendacjami w terapii II rzutu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Mimo że proponowane świadczenie jest bardzo kosztowne w relacji do uzyskiwanego efektu leczniczego, a także w świetle poważnych działań niepożądanych tego leku, co determinuje konieczność monitorowania pacjenta po przyjęciu pierwszej dawki, Rada uważa, że leczenie fingolimodem jest opłacalne w porównaniu z brakiem leczenia (brak leczenia, ze względów finansowych, stanowi aktualną praktykę w przypadku wielu młodych pacjentów z agresywnym przebiegiem stwardnienia rozsianego, co prowadzi do nieodwracalnego kalectwa i całkowitej destabilizacji życia rodzinnego, zawodowego i społecznego).</p> <p>Zdaniem Rady finansowanie w ramach programu lekowego zwiększa spektrum terapeutyczne dla chorych cierpiących z powodu ciężkiej, szybko postępującej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, przez co zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę pacjentów. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) 0,5 mg, 28 kaps., EAN: 5909990856480 we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p>Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego. W przedstawionej analizie klinicznej wykazano jego przewagę nad interferonem beta-1a względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów choroby. Wykazano również przewagę fingolimodu nad placebo względem punktów końcowych związanych z częstością rzutów, ryzykiem utrwalonego pogorszenia sprawności ruchowej oraz liczbą nowych ognisk uszkodzenia w obrazie rezonansu magnetycznego. Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest ściśle monitorowanie chorego po podaniu pierwszej dawki leku.</p> <p>Fingolimod jest rekomendowany przez wytyczne międzynarodowych organizacji oraz posiada pozytywne opinie ekspertów klinicznych.</p> <p>Jednocześnie należy nadmienić, iż terapia fingolimodem jest nieefektywna kosztowo zarówno w porównaniu do interferonu beta-1a jak również w porównaniu do braku leczenia z wykorzystaniem leków modyfikujących przebieg choroby (DMT).</p> <p>Mając na uwadze powyższe, warunkiem wprowadzenia fingolimodu na listę leków refundowanych powinno być zaproponowanie przez wnioskodawcę innych mechanizmów dzielenia ryzyka niż te zaproponowane w przedłożonych analizach HTA lub obniżenie kosztu terapii umożliwiające jej zbliżenie do progu efektywności kosztowej. Lek powinien być umieszczony w oddzielnej grupie limitowej.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Gilenya, Fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28, kaps. EAN: 5909990856480- [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED] pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1105.0. Lek jest już refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w związku z czym nie istnieje potrzeba tworzenia nowej grupy limitowej. Objęcie refundacją FIN w ramach Programu lekowego może nastąpić w drodze refundacji w ramach obecnej grupy limitowej 1105. Fingolimod.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazanie jest zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. [redacted] kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie omówiono w sposób wyczerpujący i kompleksowy wszystkich aspektów związanych [redacted]

Zaproponowane zmiany są na tyle istotne dla dalszego leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozszianym, że wymagana jest pogłębiona analiza tego zagadnienia. W opinii wnioskodawcy akceptacja nowego programu „nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych” oraz „nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podania leku” z czym nie sposób się zgodzić wobec ograniczonych zasobów kadrowych i finansowych.

Przedstawione analizy nie są wystarczające do oceny zaproponowanych, szerokich zmian w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozszianym w Polsce.

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 postaci choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

Źródło: raport OT.4351.37.2017

Klasyfikacja

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

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remmitting 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: raport OT.4351.37.2017

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą:

spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. (...) „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”.

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC.

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym. Rzut SM definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. Evoked Potentials (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja Polmana et al.).

Źródło: raport OT.4351.37.2017

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

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 SM 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: raport OT.4351.37.2017

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: raport OT.4351.37.2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych








Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii				
Pani prof. Ryglewicz opatrzyła swoją odpowiedź dotyczącą epidemiologii następującą uwagą: „tabela epidemiologia jest źle sformatowana, nie ma danych na wiarygodne odpowiedzi na pytania ilu pacjentów [redacted], szacunkowo, bo odpowiedź jest tylko szacunkowa, ok. 150-200 chorych rocznie”.				
Dorośli pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego	Wg danych NFZ 31.12.2018 B.46 1 244 chorych	ok. 40-70 chorych	ok. 60%	NFZ sprawozdał za IV kwartał 2018 B.29 – 14 190, B.46 – 1 244
Dorośli pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	Liczba chorych w b.46 jest podawana łącznie	100-200 chorych rocznie	ok. 10-20%	jw.
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, u których wystąpił [redacted]	Pytanie merytorycznie nieuzasadnione Brak danych	500-1000	ok. 200	Dane szacunkowe
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]	Pytanie merytorycznie nieuzasadnione Brak danych	Należy liczyć łącznie pkt jw.	ok. 200	Dane szacunkowe
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, [redacted]	Pytanie merytorycznie nieuzasadnione, należy oceniać łącznie co najmniej 1 rzut + 1 Gd(+)	-	-	-
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby, u których stwierdza się 2 nowe lub powiększające się zmiany w sekwencji T2	Pytanie merytorycznie nieuzasadnione	-	-	-

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
[redacted]	15-20	-	-	Dane szacunkowe
Pacjenci, którzy [redacted] z zastosowaniem fingolimodu na terenie Polski w ramach innych źródeł finansowania	ok. 12	-	-	Dane szacunkowe
Pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski	Brak danych			
[redacted]	ok. 150, tylko pacjenci zakwalifikowani z ChPL	-	-	Brak danych
Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii				
Dorośli pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego	300 - 500	30-50	40-60%	Szacunki własne Broła 2016
Dorośli pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	2000-3000 (1200 aktualnie leczonych lekami II linii)	100-200	80%	NFZ i szacunki własne
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]	Ok. 2500		Okolo 50%	szacunki własne
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]	Okolo 2000		Okolo 50%	szacunki własne

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, [redacted]	Okolo 1500		Okolo 50%	szacunki własne
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby, u których stwierdza się 2 nowe lub powiększające się zmian w sekwencji T2	3000-4000		Okolo 50%	szacunki własne
[redacted]	Nie znam takich danych			
Pacjenci, którzy [redacted] z zastosowaniem fingolimodu na terenie Polski w ramach innych źródeł finansowania	Nie znam takich danych			
Pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski	Nie znam takich danych			
[redacted]	Nie znam takich danych			
prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii				
Dorośli pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego	~ 1500	~30	30% rocznego zachorowania w PL (w podanym wskazaniu)	Brola W. i wsp. Aktual Neurol 2015, 15 (2), p.68-73, DOI: 10.15557/AN.2015.0009
Dorośli pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	~1800	~150	40% spośród obecnie leczonych w ramach B.46	NFZ


Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]	1500	~300	10%	Własne
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]	~800	~300	20%	
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, [redacted]	~500	~200	40%	
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby, u których stwierdza się 2 nowe lub powiększające się zmiany w sekwencji T2	~500	~100	40%	
[redacted]	Brak danych			
Pacjenci, którzy [redacted] z zastosowaniem fingolimodu na terenie Polski w ramach innych źródeł finansowania	<80			własne
Pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski	Brak danych			
[redacted]	Brak danych			

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego	-	-	-	-
Dorośli pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	-	-	-	-
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]	-	-	-	-
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]	-	-	-	-
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby [redacted]	-	-	-	-
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby, u których stwierdza się 2 nowe lub powiększające się zmian w sekwencji T2	-	-	-	-
[redacted]	15-20	5-8/rok	[redacted]	Szacunki własne
Pacjenci, którzy [redacted] z zastosowaniem fingolimodu na terenie Polski w ramach innych źródeł finansowania	Nie wiem czy ktoś w Polsce prowadził takie badania	-	Potencjalnie wszyscy wymagaliby włączenia do leczenia	Szacunki własne
Pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski	Nie znam	Potencjalnie mogą być sporadyczni	Blisko 100% po powrocie do kraju	Opinia własna
[redacted]	Nie znam	Nie znam	Nie znam takich pacjentów	Opinia własna

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
				
Dorośli pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego	Ok. 1000 – 2000 (3,5% wszystkich pacjentów z SM)	Ok. 40 – 70 chorych	Ok. 40% (zakwalifikowanych do programu)	Brola 2016, doświadczenie własne, sprawozdania NFZ
Dorośli pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	Ok. 3000	Ok. 200	Ok. 50-70 % spośród zakwalifikowanych do B.46	Doświadczenie własne, dane NFZ
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, 	Ok. 2000 – 2500		Ok. 50-60%	20% pacjentów z 1 linii
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, 	Ok. 2000 – 2500	Ok. 1000	Ok. 50-60%	Oszacowania własne Uwaga: trudne do wychwycenia
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, 	Ok. 3000 (kryteria zmian w obrazie MRI oceniane łącznie)	Ok. 500-600	Ok. 50-60%	
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby, u których stwierdza się 2 nowe lub powiększające się zmiany w sekwencji T2	Ok. 3000 (kryteria zmian w obrazie MRI oceniane łącznie)	Ok. 500-600	Ok. 50-60%	
  	-	-	-	-

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci, [redacted] z zastosowaniem fingolimodu na terenie Polski w ramach innych źródeł finansowania	3 os.			Obecnie w badaniach klinicznych ok. 20 os.
Pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski	Brak danych			
[redacted]	157 os.		100%	
Dorośli pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią stwardnienia rozsianego	Okolo 1300 (już obecni w programie) + dodatkowo osoby, które nie zostały z jakiś powodów zakwalifikowane do leczenia w ramach 2 linii a poprzednie leczenie nie jest skuteczne (kolejne kilkaset osób)			Dane NFZ plus własne szacunki;
Dorośli pacjenci po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu				Nie mając wglądu w system SMPT traktuję obie te grupy pacjentów łącznie (dane o wykorzystaniu substancji nie różnicują na pacjentów po niepowodzeniu i z agresywną postacią choroby, takie rozróżnienie można by poczynić na podstawie real life data i rejestru chorych, którym nie dysponuję)
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]	Szczegółowe dane wymagające praktyki klinicznej z pacjentami; do pozyskania od lekarzy klinycystów bądź z systemu SMPT NFZ (raportowanie w ramach prowadzenia programu lekowego I i II linii)			
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, [redacted]				

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się, ciężką postacią choroby, [redacted]				
Dorośli pacjenci z brakiem odpowiedzi na pełny, minimum roczny cykl leczenia, oraz pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką postacią choroby, u których stwierdza się 2 nowe lub powiększające się zmiany w sekwencji T2				
[redacted]	[redacted]			[redacted] oraz korespondencji prof. Sergiusza Józwiaka z Ministerstwem Zdrowia A.D. 2019
Pacjenci, którzy [redacted] z zastosowaniem fingolimodu na terenie Polski w ramach innych źródeł finansowania	<i>Jeśli występują takie osoby, to najprawdopodobniej są to pojedyncze przypadki (osobiście nie znam takich sytuacji)</i>			Oszacowanie własne
Pacjenci zakwalifikowani do leczenia poza granicami Polski	<i>Trudno ocenić liczbę takich osób; Zakładam na podstawie posiadanej przeze mnie wiedzy kontekstowej, iż łącznie (fingolimod i natalizumab, II linia) osób powracających z zagranicy, które będą się starały o włączenie do leczenia może być kilka – kilkanaście rocznie</i>	<i>Pojedyncze przypadki rocznie (łącznie dla fingolimodu i natalizumabu)</i>	<i>Proporcjonalnie – osoby kontynuujące leczenie fingolimodem lub natalizumabem</i>	<i>Oszacowanie własne na podstawie osób kontaktujących się w tej sprawie z infolinią SM;</i> Obecnie wiemy o około 10 osobach (uwzględniając analogiczną sytuację dla natalizumabu i fingolimodu) czekających z powrotem do Polski ze względu na niemożność kontynuacji leczenia z powodu nieuwzględnienia sytuacji kontynuacji leczenia zgodnie ze wskazaniami medycznymi; te osoby są z nami w cyklicznym kontakcie

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	<p>Zważywszy, że różnica między odsetkiem pacjentów włączanych do II linii leczenia w Polsce w porównaniu do średniej europejskiej różni się o około 30% (w Europie 25-30% osób leczonych w II linii, w Polsce około 10%), można zakładać, że pozostałe z tych osób są bądź to suboptymalnie leczone, bądź pozostają w badaniach klinicznych i follow-up po badaniach (różnymi lekami wyższej skuteczności), bądź nie spełniają restrykcyjnych kryteriów II linii w Polsce – ostrzejszych niż kryteria rejestracyjne (ChPL)</p>			

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>;
- Medycyna Praktyczna (MP), <http://www.mp.pl>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk>;
- National Health and Medical Research Council (NHRMC), <https://www.nhmrc.gov.au>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne, <https://ptneuro.pl/>;
- American Academy of Neurology, <https://www.aan.com/>
- European Multiple Sclerosis Platform, <http://www.emsp.org/>
- Association of British Neurologists, <https://www.theabn.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.06.2019 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAN 2018	FIN jest zalecany w populacji chorych na RRMS. Chorzy, którzy zmieniają terapię z natalizumabu na fingolimod powinni rozpocząć ją w ciągu 8-12 tyg. po zakończeniu przyjmowania natalizumabu, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu aktywności choroby. [siła zaleceń: B] Chory powinien zostać poinformowany odnośnie ryzyka wystąpienia PML związanego z terapią fingolimodem. Jeżeli u pacjenta z stwardnieniem rozsianym leczonego DMT rozwinię się choroba nowotworowa, należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy, zwłaszcza u chorych dotychczas leczonych za pomocą: azatiopryny, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, fingolimodu, teriflunomidu alemtuzumabu lub fumaranu dimetylu. [siła zaleceń: B]. Pacjenci z stwardnieniem rozsianym, u których wystąpiły poważne infekcje powiązane z stosowanym lekiem z grupy DMT, powinni zmienić leczenie na inny DMT. [siła zaleceń: B]
	Siła rekomendacji: B- zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść-ryzyko
ECTRIMS/EAN 2018	W przypadku wykazywania objawów aktywności choroby pomimo leczenia interferonem lub octanem glatirameru (rzuty i/lub postęp niepełnosprawności i/lub aktywność potwierdzona badaniem MRI po 6/12 miesiącach) zaleca się zastosowanie skuteczniejszego leczenia. W wytycznych wymieniono alemtuzumab, fingolimod lub natalizumab [siła zaleceń: silna rekomendacja]. W trakcie dobierania leku do zastosowania u pacjentów po niepowodzeniu leczenia I linii należy wziąć pod uwagę: charakterystykę pacjenta i schorzenia współwystępujące, profil bezpieczeństwa leków oraz poziom aktywności/zaawansowania choroby. [konsensus ekspertów]
	Siła rekomendacji: Poziom dowodów naukowych opisano zgodnie ze standardami GRADE. Siłę rekomendacji określono na: silną (strong), słabą (weak) oraz konsensus ekspertów (consensus statement).
NICE 2018	Fingolimod jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których mimo terapii IFN beta wykazano utrzymującą się lub większą liczbę rzutów lub cięższy przebieg rzutów w porównaniu z poprzednim rokiem. W przypadku chorych, którzy rozpoczęli terapię fingolimodem przed publikacją wytycznych i nie spełniają powyższych kryteriów, zaleca się kontynuowanie leczenia do momentu, w którym chory i jego lekarz prowadzący podejmą decyzję o zakończeniu tej terapii.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NHS 2017	Fingolimod (obok daklizumabu i alemtuzumabu) zalecany jest w leczeniu chorych, u których utrzymuje się aktywność choroby (kliniczne lub radiologiczne zmiany związane z rzutami) pomimo leczenia IFN, GA, FD lub TER.
PTN 2016 (Polska)	<p>Leczenie postaci rzutowo-remisyjnej (RRMS)</p> <p>Leki pierwszej linii</p> <ol style="list-style-type: none"> Leki podawane pozajelitowo: <ul style="list-style-type: none"> IFNβ_{1a} podaje się raz w tygodniu j.m. lub 3 razy w tygodniu podskórnie; IFNβ_{1b} jest podawany co drugi dzień; Pegylowana postać IFNβ_{1a} o długim czasie działania umożliwia rzadsze podawanie leku — co 2 tygodnie; Octan glatirameru (GA) jest podawany s.c. raz dziennie w dawce 20 mg lub 40 mg 3 razy w tygodniu. <p>Wymagane jest monitorowanie chorych, zwłaszcza pod kątem występowania reakcji skórnych powstających po licznych iniekcjach. W świetle dostępnych danych leczenie za pomocą IFNβ_{1a} i IFNβ_{1b} oraz GA powinno być kontynuowane tak długo, jak długo jest skuteczne i dobrze tolerowane. Leki te są zalecane u pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby nieakceptujących ryzyka potencjalnych działań niepożądanych występujących w przypadku stosowania innych leków. Jeśli wystąpią objawy niepożądane lub nietolerancja jednego z tych leków, to należy rozważyć jego zamianę w obrębie wyżej wymienionej grupy.</p> <ol style="list-style-type: none"> Leki podawane doustnie: <ul style="list-style-type: none"> Teryflunomid stosowanych raz/dobę powoduje zmniejszenie częstości rzutów o 31–36% i obniżenie ryzyka progresji niewydolności ruchowej o 30% w skali roku. fumaran dimetylu charakteryzuje się wysoką skutecznością kliniczną i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Lek jest podawany w dawce 240 mg 2 razy/dobę. U pacjentów dochodzi do obniżenia rocznego wskaźnika rzutów o 44–53%, a także skraca się czas do wystąpienia 12-tygodniowej potwierdzonej progresji stopnia niepełnosprawności. <p>Teryflunomid i fumaran dimetylu są lekami stosowanymi p.o., co daje im istotną przewagę nad lekami iniekcyjnymi w przypadku konieczności przewlekłego stosowania. Są obecnie powszechnie stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM.</p> <p>Leki drugiej linii</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na <u>terapię lekami pierwszej linii w okresie przynajmniej roku, przy utrzymującej się aktywności klinicznej i radiologicznej, zaleca się zamianę dotychczas stosowanego leku na jeden z preparatów drugiej linii o silniejszym działaniu</u>. Podejmując decyzję o rozpoczęciu stosowania nowego leku, należy ocenić potencjalne korzyści z jego podawania dla chorego oraz możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jako leki II linii zaleca się fingolimod, natalizumab, alemtuzumab oraz mitoksantron. Zmniejszają one częstość rzutów o ponad 50%, przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka działań niepożądanych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Fingolimod jest stosowany p.o. w dawce 0,5 mg/dobę, (zmniejsza wskaźnik rzutów choroby o 52% w stosunku do podawanego IFNβ_{1a} j.m.), <u>fingolimod zaleca się także jako lek pierwszego wyboru u chorych z agresywną postacią SM</u>. Natalizumab jest podawany i.v. w dawce 300 mg co 4 tygodnie. cechuje się wysoką skutecznością kliniczną. Po leczeniu natalizumabem częstość rzutów w stosunku rocznym zmniejsza się o 68%, a tempo progresji utrwalonej niesprawności — o 42%. Alemtuzumab jest też stosowany w praktyce klinicznej jako lek II linii. Lek ten jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność potwierdzono w badaniach klinicznych III fazy, Alemtuzumab zaleca się także jako lek I linii w agresywnych postaciach choroby. Mitoksantron, podawany i.v. w dawce 12 mg/m² co 3 miesiące, do łącznej dawki nie większej niż 140 mg/m² powierzchni ciała. Ze względu na ryzyko zależnego od dawki działania kardiotoksycznego nie powinna być ona przekroczona w ciągu całego życia. Podawanie mitoksantronu powyżej dawki skumulowanej 90 mg/m² powierzchni ciała wymaga szczególnej uwagi i monitorowania. Roczny wskaźnik rzutów u chorych leczonych mitoksantronem zmniejsza się o 60–65%. <p>Siła rekomendacji: nieokreślona</p>
ABN 2015 (Wielka Brytania)	<p>Leki modyfikujące przebieg choroby stosowane w RRMS według rekomendacji ABN należy podzielić na dwie kategorie skuteczności:</p> <ol style="list-style-type: none"> Leki o umiarkowanej skuteczności (średnia redukcja nawrotu w zakresie 30-50%) – kategoria 1: <ol style="list-style-type: none"> β-interferony (włącznie z pegylowanym β-interferonem); octan glatirameru; teryflunomid; fumaran dimetylu; fingolimod. Leki o wysokiej skuteczności (średnia redukcja nawrotu znacznie większa niż 50%) – kategoria 2: <ul style="list-style-type: none"> alemtuzumab; natalizumab, <p>Pacjenci z RRMS u których w ciągu ostatnich dwóch lat przed rozpoczęciem leczenia wystąpiły 2 lub więcej rzutów choroby rozważa się rozpoczęcie leczenia preparatami modyfikującymi przebieg choroby. Terapia tych pacjentów najprawdopodobniej rozpocznie się od leków kategorii 1. Autorzy sugerują że leczenie za pomocą fumaranu dimetylu oraz fingolimodu jest bardziej skuteczne od innych leków z kategorii 1 i jako, że są stosowane doustnie powinny zostać wprowadzone do leczenia jako pierwsze. β-interferon, teryflunomid i octan glatirameru, które wydają się być</p>


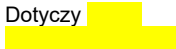



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>w równym stopniu skuteczne, są prawdopodobnie mniej skuteczne niż fumaran dimetylu lub fingolimod. Jednak od dziesięcioleci w MS stosowano z interferony β i octan glatirameru, co potwierdza ich dobry profil bezpieczeństwa.</p> <p>U pacjentów z wyższą aktywnością choroby z powodu częstych rzutów i/lub wykazanej aktywności w MRI, nieleczonych lub pomimo leczenia w ciągu ostatniego roku preparatami kategorii 1 (interferon β, octan glatirameru) zalecane jest stosowanie leków kategorii 2: alemtuzumabu lub natalizumabu. Pośrednie porównanie sugeruje, że alemtuzumab i natalizumab mają podobną skuteczność. Alemtuzumab i natalizumab są odpowiednie, gdy osoby i ich neurologowie specjalizujący się w SM są najbardziej zainteresowani, aby osiągnąć wysoką skuteczność pomimo mniej korzystnego i przebadanego profilu bezpieczeństwa niż leki kategorii 1.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy pomimo leczenia lekami kategorii 1 doznali rzutów choroby ale mimo to nie chcą stosować leków o gorszym profilu bezpieczeństwa z kategorii 2 lub rzuty były rzadkie/o małym natężeniu, można zastosować inne leki z kategorii 1. Lekarze w takich przypadkach powinni brać pod uwagę większą skuteczności fingolimodu i fumaranu dimetylu w porównaniu z interferonami, glatiramerem i teryflunomidem.</p> <p>Siła rekomendacji: nieokreślona</p>
<p>CADTH 2013 (Kanada)</p>	<p>U pacjentów z brakiem odpowiedzi lub z przeciwwskazaniami do leczenia octanem glatirameru i interferonu beta-1b można zastosować fumaran dimetylu, fingolimod lub natalizumab.</p> <p>Wybór leku powinien być oparty na ocenie kosztów i indywidualnego bezpieczeństwa pacjenta.</p> <p>CDEC (ang. Canadian Drug Expert Committee) zaleca, aby nie stosować terapii skojarzonej w leczeniu RRMS.</p>
<p>CEM-Cat 2011 (Katalonia)</p>	<p>Algorytm eskalacji leczenia stwardnienia rozsianego obejmuje zastosowanie w przypadkach agresywnej choroby natalizumabu lub fingolimodu w ramach I linii leczenia. W algorytmie uwzględniono opcję zmiany terapii (zamiast eskalacji do terapii dalszych linii) pomiędzy ww. lekami.</p> <p>Postępowanie w przypadku nawrotów i utrzymujących się zmian w MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) jeśli przyjmowano IFNb: zwiększenie częstotliwości dawkowania lub dawki, (b) jeśli pacjent już przyjmuje wysoką dawkę IFNb to rozważyć zmianę na GA (c) jeśli pacjent przyjmuje GA, rozważyć zmianę na IFNb (d) jeśli FIN stosowany jest w pierwszej linii, rozważyć zmianę na IFNb lub GA, (e) jeśli NAT stosowany jest w pierwszej linii, rozważyć zmianę na IFNb lub GA, (f) natalizumab, (g) fingolimod.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 11 ekspertów klinicznych. Otrzymano sześć odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu						
prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	Natalizumab	Ok. 40% chorych	40%	Tak	Tak	-
	Fingolimod	Ok. 60% chorych	-	-	-	-
	Alemtuzumab	Ok. 50-60 chorych w całym kraju, wg. EMA 3ci rzut	-	-	-	-
Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Natalizumab	35	25			
Prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal – Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii	Natalizumab	40% (po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu a nie wśród pacjentów we wskazaniu, które dotyczy niniejsza opinia)	40% (uwaga- wg kolumny po lewej)		Brak analiz head-to-head; opublikowane dotychczas wyniki porównawczych badań obserwacyjnych są sprzeczne. W niektórych stwierdzono brak różnic w zakresie skuteczności między natalizumabem a fingolimodem, natomiast w innym wykazano przewagę natalizumabu w zakresie zmniejszenia aktywność rzutowej	Braune S i wsp. J Neurol 2013; 260: 2981-2985. Koch-Henriksen N i wsp. Mult Scler 2017; 23: 234-241 Kalinc k T i wsp. Ann Neurol 2015; 77: 425-435. Barbin L i wsp., Neurology 2016; 86:771-778. Baroncini D i wsp. Mult Scler 2016; 22:1315-1326.



Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
	Dotyczy  Jedynie w II linii natalizumab.	15	W przypadku pojawienia się fingolimodu zmniejszy się liczba chorych leczonych natalizumabem	Koszt rocznej terapii jest porównywalny	fingolimod	Chitnis et al. 2018; Ghezzi 2015
	Leczenie rytuksymabem	5	W przypadku refundacji fingolimodu liczba ta się zmniejszy.	Koszt rocznej terapii jest porównywalny	fingolimod	Terapia rytuksymabem jest eksperymentalna; Salzer 2016
	Natalizumab				Brak badania Head to Head porównującego skuteczność Fingolimod vs. Natalizumab.	Wyniki metaanalizy nie wykazały znaczącej statystycznie różnicy pomiędzy FIN a NAT w zakresie częstości występowania rzutów i pogorszenia się stopnia niepełnosprawności w populacji chorych na RRMS o wysokiej aktywności oraz RES RRMS.
	Natalizumab	40 % (dane NFZ)	35 (oszacowanie własne)	Spośród refundowanych w Polsce – fingolimod; o cenach technologii można ewentualnie wnioskować na podstawie danych z		Na podstawie danych NFZ oraz oszacowanie własne; oczywiście w przypadku wejścia do refundacji innych technologii (cladribinum, ocrelizumab) odsetki te mogą się zmienić

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
				krajów, gdzie wszystkie leki dostępne w ramach wskazania są refundowane;		
	Fingolimod	60 % (dane NFZ)	65 (oszacowanie własne)	Spośród refundowanych w Polsce – fingolimod; o cenach technologii można ewentualnie wnioskować na podstawie danych z krajów, gdzie wszystkie leki dostępne w ramach wskazania są refundowane;		Na podstawie danych NFZ oraz oszacowanie własne; oczywiście w przypadku wejścia do refundacji innych technologii (cladribinum, ocrelizumab) odsetki te mogą się zmienić
Leczenie szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego						
prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	Analityk: <i>brak wskazania substancji czynnej – być może natalizumab na podstawie wcześniejszej odpowiedzi</i>	448 chorych łącznie z chorymi po niepowodzeniu leczenia lekami pierwszej linii	-	Tak	Tak	-
	Analityk: <i>brak wskazania substancji czynnej – być może fingolimod na podstawie wcześniejszej odpowiedzi</i>	Ok. 60 chorych w Polsce	-	-	-	Aktualnie oceniany pod kątem wysokiego ryzyka działań niepożądanych
Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek- Konsultant	Natalizumab	90%	60%			

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Lemtrada	10%	3-5%			
Prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal- Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii	Natalizumab	85%	60%		Natalizumab	
	Alemtuzumab	<5%	Aktualnie wstrzymana rekrutacja do wyjaśnienia przyczyn zdarzeń niepożądanych u leczonych pacjentów, trudno aktualnie oszacować		j.w.	
	Rytuksymab	3	0	Koszt porównywalny	Fingolimod/natalizumab	Rytuksymab jest terapią eksperymentalną
	Natalizumab	5	3	Koszt porównywalny	Skuteczność porównywalna; inne przeciwwskazania	Chitnis 2018; Krysko 2018; Ghezzi 2015
	Natalizumab					Brak badania Head to Head porównującego skuteczność Fingolimod vs. Natalizumab.
	Fingolimod					
	Alemtuzumab					Brak badania Head to Head porównującego skuteczność Fingolimod vs. Alemtuzumabu.
	Natalizumab	40	35 (oszacowanie własne)	Spośród refundowanych w Polsce – fingolimod; o cenach technologii		Na podstawie danych NFZ oraz oszacowanie własne; oczywiście w przypadku wejścia do refundacji innych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne w ocenianym wskazaniu	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
				można ewentualnie wnioskować na podstawie danych z krajów, gdzie wszystkie leki dostępne w ramach wskazania są refundowane;		technologii (cladribinum, ocrelizumab) odsetki te mogą się zmienić
	Fingolimod	60	65 (oszacowanie własne)	Spośród refundowanych w Polsce – fingolimod; o cenach technologii można ewentualnie wnioskować na podstawie danych z krajów, gdzie wszystkie leki dostępne w ramach wskazania są refundowane;		Na podstawie danych NFZ oraz oszacowanie własne; oczywiście w przypadku wejścia do refundacji innych technologii (cladribinum, ocrelizumab) odsetki te mogą się zmienić

Tabela 8. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Ekspert	Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz – Konsultant Krajowa w dziedzinie neurologii	Roczna liczba rzutów w grupie leczonej vs. roczna liczba rzutów w grupie nieleczonej. RM nowe ogniska Gd(+) lub nowe ogniska w T2.	Každy rzut powoduje ogniskowe uszkodzenie w OUN i może pozostawić trwały deficyt neurologiczny. Każda nowa zmiana zwiększa ryzyko wystąpienia trwałego uszkodzenia aksonu, co wiąże się z postępowaniem niesprawności. Wzrost niesprawności w sposób istotny pogarsza jakość życia chorego.
Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Brak rzutów choroby. ARR/ roczna częstość rzutów definiowana jako liczba potwierdzonych rzutów choroby w czasie 12 miesięcy. Brak progresji niesprawności. Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS. Brak aktywności choroby w MRI. Zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd lub liczby ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych). Profil bezpieczeństwa.	Lepsza sprawność chodu, dłuższy dystans możliwy do pokonania. Mniejsze zmęczenie. Ustąpienie/zmniejszenie innych objawów neurologicznych.
Prof. dr hab. n. med. Anetta Lasek-Bal- Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii	Stopień niepełnosprawności (wg EDSS). Roczny wskaźnik rzutów. Działania niepożądane.	Wzrost o co najmniej 0,5. Wzrost o co najmniej 1 Każde
	Czas do kolejnego rzutu. Pogorszenie się stanu neurologicznego o 1 pkt EDSS w okresie między rzutami. Brak nowych wzmacniających się kontrastem zmian w MRI po roku leczenia.	Brak rzutów w pierwszym roku leczenia, przyjmując za początek obserwacji piąty miesiąc terapii (rzuty na początku terapii nie powinny być brane pod uwagę).
	ARR/ roczna częstość rzutów definiowana jako liczba potwierdzonych rzutów choroby w czasie 12 miesięcy. ARR (Roczna częstość rzutów) została określona w wytycznych EMA jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd lub liczba ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych) Ocena stopnia niesprawności na podstawie EDSS Zwykle postęp niesprawności definiuje się jako: - wzrost o co najmniej 1,0 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił poniżej 5,5 pkt; - wzrost o co najmniej 0,5 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił co najmniej 5,5 pkt	Každy rzut choroby (również poznaczczy) może pozostawiać deficyt neurologiczny czyli nasilenie niesprawności wyrażonej w skali EDSS, zatem zmniejszenie ilości rzutów o 1 rzut choroby w ciągu roku jest różnicą odczuwalną przez chorego. Wystąpienie nowej zmiany/nowych zmian w zakresie ognisk demielinizacyjnych jest związane z postępującym uszkodzeniem aksonalnym i z postępowaniem niesprawności wyrażonej w skali EDSS. Zmniejszenie ilości zmian w obrazie MRI w ciągu roku jest różnicą odczuwalną przez chorego. Im niższa liczba punktów w skali EDSS, tym niższy stopień niesprawności: - wzrost o co najmniej 1,0 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDSS wynosił poniżej 5,5 pkt;

Ekspert	Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
	Profil bezpieczeństwa	<p>- wzrost o co najmniej 0,5 pkt w skali EDSS jeśli początkowy EDAA wynosił co najmniej 5,5 pkt</p> <p>Wzrost postępu niesprawności jest istotną różnicą odczuwalną przez chorego.</p> <p>- Istotnie klinicznie i odczuwalne przez pacjenta jest każde zdarzenie/ działania niepożądane związane lub możliwe związane z zastosowanym lekiem.</p>
	<p>Trzy główne badania z udziałem dorosłych i jedno główne badanie z [redacted], że Gilenya była bardziej skuteczna niż placebo (leczenie obojętne) lub interferon beta-1a (inny lek w leczeniu stwardnienia rozsianego) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Główna miara skuteczności we wszystkich badaniach opierała się na liczbie rzutów choroby, których doświadczali pacjenci każdego roku.</p> <p>W dwóch badaniach z udziałem łącznie 2355 pacjentów lek Gilenya porównywano z placebo przez dwa lata. Pacjenci leczeni produktem Gilenya mieli około połowy liczby rzutów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.</p> <p>W trzecim badaniu z udziałem 1 292 pacjentów produkt Gilenya porównywano z interferonem beta-1a w ciągu jednego roku. Pacjenci otrzymujący Gilenya mieli około połowy liczby rzutów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi interferon beta-1a.</p> <p>W badaniu z udziałem [redacted] lek Gilenya porównywano z interferonem beta-1a przez okres do 2 lat. Wśród pacjentów otrzymujących Gilenya 14% (15 ze 107) doświadczyło rzutów w porównaniu z 54% (58 ze 107) pacjentów otrzymujących interferon beta-1a – co oznacza, [redacted]</p> <p>W badaniach leków na SM zazwyczaj zwraca się uwagę na takie elementy jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Roczna ilość rzutów 2. EDSS – progresja niepełnosprawności 3. Ilość zmian w rezonansie (aktywnych bądź nie) <p>NEDA (no evidence of disease activity - brak dowodów aktywności choroby) – kryteria traktowane wspólnie; brak rzutów, brak postępu niepełnosprawności, brak nowych zmian i zmian wzmocnionych po kontraście –</p>	<p>Mniejsza ilość rzutów to mniej zaostrzeń choroby u pacjenta; potencjalnie rzut choroby (w większości wypadków) kończy się hospitalizacją, zaostrzeniem objawów, koniecznością podania sterydów dożylnie; generuje koszty dla systemu opieki zdrowotnej (hospitalizacja, leczenie, rehabilitacja) i koszty społeczne (zwolnienia lekarskie, absencje chorobowe, niemożność normalnego funkcjonowania społecznego w pracy i rodzinie).</p> <p>W przypadku rzutu istnieje zagrożenie, iż część objawów po zakończeniu rzutu nie ulegnie cofnięciu;</p> <p>Procesy zapalne i rzuty mogą też skutkować szybszym postępowaniem niepełnosprawności</p> <p>Nowe zmiany w mózgu to dla pacjenta potencjalnie utrudnienia funkcjonalne (zależnie od umiejscowienia i wielkości zmian w mózgu oraz związanych z nimi procesów zapalnych), dotyczące szeregu układów funkcjonalnych (narząd ruchu, wzrok, równowaga, funkcje poznawcze itp.).</p> <p>Postęp niepełnosprawności i konieczność hospitalizacji ma oczywiście znaczący wpływ na jakość życia pacjenta i szereg elementów jego społecznego i zawodowego funkcjonowania</p>

Źródło: Korespondencja z ekspertami

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r., obecnie leczenie stwardnienia rozсіяnego odbywa się w ramach dwóch programów lekowych:

- B.29 „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)” – tzw. leki pierwszego rzutu oraz alemtuzumab w przypadku szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby,
- B.46 „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)” – fingolimod oraz natalizumab, przy czym natalizumab może być aktualnie stosowany również u dzieci od 12 roku życia.

Szczegółowe dane refundacyjne przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCB [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Program lekowy B.29 „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”						
Alemtuzumabum						
Lemtrada, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 12 mg	1 fiol.	05909991088156	1160.0, Alemtuzumab	32270,40	33883,92	33883,92
Dimethylis fumaras						
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 120 mg	14 kaps.	00646520415445	1145.0, Fumaran dimetylu	1216,08	1276,88	638,87
Tecfidera, kaps. dojel. twarde, 240 mg	56 kaps.	00646520415452		4867,56	5110,94	5110,94
Glatirameri acetas						
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 szt. (4 blist.po 7 amp.-strz.po 1 ml)	05909990017065	1061.0, Glatirameri acetas	3780,00	3969,00	2863,35
Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991216382		3510,00	3685,50	2454,30

Nazwa postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCB [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Remurel, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz.	05909991282882		2727,00	2863,35	2863,35
Remurel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/ml	12 amp.-strz.po 1 ml	05909991353926		2430,00	2551,50	2454,30
Interferonum beta-1a						
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 amp.-strz. + 4 igły	05909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402,00	3572,10	3572,10
Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	05909991001407		3402,00	3572,10	3572,10
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	05909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4004,99	4205,24	4205,24
Rebif, roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	05909990728497		4004,99	4205,24	4205,24
Interferonum beta-1b						
Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	15 zest.	05909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	2727,00	2863,35	2863,35
Peginterferonum beta-1a						
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520442274	1074.3, Peginterferonum beta-1a	3572,10	3750,71	3750,71
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520442113		3572,10	3750,71	3750,71
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 amp.-strz.po 0,5 ml	00646520441970		3572,10	3750,71	2355,45
Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg	2 wstrz.po 0,5 ml	00646520437201		3572,10	3750,71	2355,45

Nazwa postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCB [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Teriflunomidum						
Aubagio, tabl. powl., 14 mg	28 tabl.	05909991088170	1159.0, Teryflunomid	3120,12	3276,13	3276,13
Program lekowy B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”						
Fingolimodum						
Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps.	05909990856480	1105.0, Fingolimod	6789,42	7128,89	7128,89
Natalizumabum						
Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	05909990084333	1116.0, Natalizumab	6367,68	6686,06	6686,06

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • interferon beta • pegylowany interferon beta-1a • fumaran dimetylu • octan glatirameru • teryflunomid 	<p>„Ponieważ celem składanego wniosku jest [redacted], zasadnym jest porównanie fingolimodu z lekami stosowanymi w populacji, w której lek ten nie jest refundowany.</p> <p>Lekami z grupy DMT refundowanymi w Polsce są: interferon beta, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid, alemtuzumab (program lekowy B.29) oraz natalizumab (program lekowy B.46). Jak wynika z aktualnych zapisów kryteriów włączenia do terapii, natalizumab oraz alemtuzumab nie mogą stanowić odpowiedniego komparatora dla FIN we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Warto natomiast dodać, że w przypadku Programu lekowego B.29 kryteria kwalifikacji do terapii poszczególnymi lekami nie odnoszą się do stosowanego wcześniejszego leczenia oraz (z wyjątkiem alemtuzumabu) dopuszczają zmiany leków na inny z tej grupy.</p> <p>Podsumowując, zalecanymi i finansowanymi opcjami terapeutycznymi, w zdefiniowanej [redacted], dla których fingolimod może stanowić alternatywę są: interferon beta; pegylowany interferon beta-1a; fumaran dimetylu; octan glatirameru; teryflunomid”.</p>	<p>Wybór komparatorów zasadny. Mimo deklaracji co do szerokiego wyboru komparatorów przedstawiono analizy jedynie względem interferonu beta-1a.</p> <p>Należy zdecydowanie podkreślić, że porównanie fingolimodu jedynie z interferonem beta-1a jest niewystarczające dla rzetelnej oceny złożonego wniosku refundacyjnego.</p>

W ramach programu lekowego B.29 finansowanych jest obecnie siedem substancji czynnych: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octanem glatirameru, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz alemtuzumab. Jednocześnie przedstawiono jedynie analizy porównujące fingolimod z interferonem beta-1a. Należy zauważyć, iż program lekowy B.29 nie precyzuje linii leczenia w jakiej należy stosować ww. substancje. Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej technologii w pierwszej kolejności powinna być aktualna praktyka medyczna. W tym kontekście interferon beta-1a nie może stanowić jedynego komparatora w przedstawianych analizach. Brak porównań z innymi komparatorami uniemożliwia merytoryczną ocenę zaproponowanych zmian.

Należy zdecydowanie podkreślić, że porównanie fingolimodu jedynie z interferonem beta-1a jest niewystarczające dla rzetelnej oceny złożonego wniosku refundacyjnego.

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

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem analizy klinicznej dla leku Gilenya (FIN, fingolimod) stosowanego w leczeniu chorych z rozpoznaniem ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted]	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. inna postać MS (ang. multiple sclerosis – stwardnienie rozsiane).	[Redacted]
Interwencja	Fingolimod w postaci kapsułek twardych, stosowany doustnie w monoterapii w dawce 0,5 mg raz na dobę.	Inna niż wymieniona	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	Leki finansowane w ramach Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35.0), wybrane jako komparatory: <ul style="list-style-type: none"> Fumaran dimetylu Interferon beta-1a Interferon beta-1b Peginterferon beta-1a Octan glatirameru Teryflunomid Dawkowanie poszczególnych leków zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych.	Niezgodne z założeniami.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> rzuty choroby: roczna częstość rzutów (ARR, ang. annual relapse rate); progresja choroby; ocena w skali EDSS ; zmiany w obrazie MRI; profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną bezpośrednio porównujące interwencję z wybranymi komparatorami (ocena skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem wybranego komparatora). Badania eksperymentalne, w których udział brało co najmniej 10 chorych przyjmujących oceniany lek. Badania obserwacyjne, w których w każdej z ocenianych grup udział brało co najmniej 100 chorych. Publikacje pełnotekstowe oraz materiały konferencyjne stanowiące uzupełnienie wyników badań dla fingolimodu włączonych do analizy. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, dokonano przeszukania m.in. w: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library.

Dodatkowo przeszukano: EMA, europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA, WHO UMC oraz URPLWMIpB.

Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28.06.2018 r. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Komentarz Analityków:

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library, przeprowadzone dnia 04.07.2019 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 analizy wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT *TRANSFORMS (Cohen 2010)*, porównujące fingolimod (FIN) vs interferon (IFN) beta-1a i.m. w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Na podstawie głównej publikacji

przedstawiono wyniki odnoszące się do profilu bezpieczeństwa w populacji chorych ogółem. W ramach tego badania wnioskodawca włączył również:

- [redacted]
- 1 abstrakt+poster konferencyjny Havrdova 2011, zawierające uzupełnienie wyników skuteczności dla powyższych subpopulacji;
- 1 publikację Khatri 2014 zawierającą wyniki odnoszące się do oceny profilu bezpieczeństwa w populacji chorych w I linii leczenia.

Po wezwaniu wnioskodawcy do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki badania rejestracyjnego D2311 (PARADIGMS), w którym bezpośrednio porównano skuteczność i bezpieczeństwo FIN względem INF beta-1a [redacted]

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Charakterystyka badania TRANSFORMS włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
TRANSFORMS (Cohen 2010, Cohen 2013, Khatri 2014, Havrdova 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy. Opis metody randomizacji: bd Zaślepienie: Tak (podwójne); Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTMiT: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 172 ośrodków Opis utraty chorych z badania: Tak Okres obserwacji: 12 miesięcy Hipoteza badawcza: <i>superiority</i> ;	FIN w dawce 0,5 mg raz dziennie doustnie; FIN w dawce 1,25 mg raz dziennie doustnie; IFN beta-1a raz w tygodniu 30 µg i.m	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek chorych 18-55 lat; • RRMS rozpoznana wg kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2005 roku; • ≥ 1 rzut choroby w czasie ostatniego roku lub ≥ 2 rzuty w czasie ostatnich 2 lat; • stan niesprawności wg skali EDSS: 0-5,5. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • rzut choroby lub terapii glikokortykosteroidami w czasie 30 dni przed randomizacją (poprzednia terapia IFN beta lub GA nie była kryterium wykluczenia); • klinicznie istotna choroba układowa; • immunosupresja wywołana chorobą lub leczeniem; • aktywne zakażenie; • obrzęk płamki żółtej; Liczebność populacji: Grupa badana FIN 0,5 mg: N=431 Grupa badana FIN 1,25 mg: N=426 Grupa kontrolna: IFN beta-1a; N=435	<ul style="list-style-type: none"> • roczna częstość rzutów; • progresja choroby (brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS); • zmiany w obrazie MRI (liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, zmiana objętości mózgu);

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie TRANSFORMS zostało zaklasyfikowane przez wnioskodawcę do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku.

Ocenę wiarygodności wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

W związku z opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędów wynikających z selekcji oraz związanych z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z losowego przydziału do grup i utajenia kodu randomizacji było niemożliwe do określenia z uwagi na brak szczegółowych informacji o losowym przydziale do grup chorych

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych. Wyniki oceny jakości badania TRANSFORMS wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.




Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TRANSFORMS wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Badanie TRANSFORMS
Metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko błędu
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie ryzyko błędu
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko błędu

Komentarz analityków Agencji

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- spośród wszystkich alternatywnych terapii modyfikujących przebieg choroby możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego na podstawie randomizowanego badania klinicznego jedynie dla FIN vs IFN beta-1a i.m. Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących je z fingolimodem w populacji docelowej;
- część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie danych z materiałów konferencyjnych oraz analiz post-hoc, należy więc traktować je z ostrożnością, zostały one jednak włączone z uwagi na specyficzną wąską populację docelową zdefiniowaną w analizie na potrzeby dostosowania się do obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce;
-  Ocena ta była możliwa jedynie w przypadku FIN vs IFN beta-1a i.m. Należy przy tym zaznaczyć, iż w analizie przedstawiono szeroką ocenę bezpieczeństwa fingolimodu w populacji chorych ogółem obejmującą pełne wskazanie rejestracyjne dla fingolimodu, a także uzupełniono dane na podstawie informacji odnalezionych w bazach dodatkowych;
- w badaniu TRANSFORMS około 45% chorych 
- w badaniu TRANSFORMS w przypadku chorych ogółem częstość rzutów w roku poprzedzającym badanie wynosiła 1,6 w grupie FIN oraz 1,5 w grupie IFN beta-1a i.m., natomiast w badaniu uczestniczyli również chorzy, u których nie występowały ogniska demielinizacyjne Gd (+) – około 65% chorych, a informacje na temat występowania nowych lub powiększających się zmian w sekwencji T2 nie były dostępne. W badaniu uczestniczyli zarówno chorzy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, jak i nieleczeni. Brak wystarczających danych uniemożliwił zakwalifikowanie wszystkich chorych z badania, jako chorych o wysokiej aktywności choroby. Dlatego też zdecydowano o przedstawieniu w analizie skuteczności danych wyłącznie dla wyselekcjonowanych grup (w badaniu jako grupy 2a, 2b i 3). W publikacjach nie odnaleziono danych demograficznych dla powyższych grup, wiadomo, jednakże iż kwalifikowano do nich chorych spełniających kryteria odpowiadające zapisom we wnioskowanym programie lekowym;
- populację docelową w niniejszej analizie stanowiła specyficzna grupa chorych o wąsko sprecyzowanych kryteriach pod względem liczby rzutów choroby oraz zmianach w obrazie MRI. 

Jednakże na podstawie dostępnych badań klinicznych niemożliwe było przedstawienie wyników wyłącznie dla wnioskowanych populacji. Należy pamiętać, iż zawężenia kryteriów są wynikiem obecnych zapisów w programie lekowym obowiązującym wyłącznie w Polsce, a z informacji pochodzących z badania klinicznego nie jest możliwe stwierdzenie liczby nowych zmian w badaniu MRI u chorych włączanych do badania stwierdzonych w czasie ostatnich 12 miesięcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak badań bezpośrednio porównujących FIN z pegylowanym interferonem beta-1a, fumaranem dimetylu, octanem glatirameru i teryflunomidem).
- [redacted]
- jak zauważył wnioskodawca duża część wyników została odczytana z wykresów lub pochodzi z publikacji będącej abstraktem (i plakatem konferencyjnym), co znacząco obniża jakość włączonego badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- porównanie FIN względem IFN beta-1a i.m. w badaniu TRANSFORMS przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy. Niemożliwe było przeprowadzenie porównania względem komparatorów w dłuższym okresie obserwacji, niemniej jednak uzupełniające dane z przedłużenia badania TRANSFORMS pozwoliły na ocenę stosowania FIN w kilkuletniej perspektywie (54 i 96 miesięcy);
- część danych w analizie została odczytana z wykresów, a wyniki analizy statystycznej zostały skonfrontowane z wynikami zaprezentowanymi przez autorów publikacji. Niemniej jednak dla niektórych wyników odstąpiono od odczytu z wykresów, z uwagi na zaburzone skalowanie (publikacja Cohen 2013 – figura 5a, 5b oraz 5c: wykresy różnic między grupami);

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- wnioskodawca nie zdecydował się na przeprowadzenie porównań pośrednich dla komparatorów dla których nie odnaleziono badań bezpośrednich (pegylowany interferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru, teryflunomid). Założono, że wszystkie możliwe technologie lekowe dostępne w aktualnym programie lekowym B.29 charakteryzują się tą samą skutecznością, jednak nie przedstawiono badań potwierdzających to założenie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie TRANSFORMS

We włączonym badaniu RCT porównywano grupę przyjmującą FIN w dawce 0,5 mg/dzień oraz grupę INF 1-beta, przyjmującą 30 µg/na tydzień. Wyniki przedstawiono dla subpopulacji:

Zgodnie z wynikami badania TRANSFORMS różnica w rocznej częstości występowania rzutów była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej jedynie dla subpopulacji (0,20-0,25 vs. 0,51), natomiast dla grupy nie odnotowano różnic (0,23 vs. 0,30).

Tabela 14. Współczynnik rocznej częstości rzutów (ARR – annualized relapse rate)

Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
	Współczynnik (95% CI)	N	Współczynnik (95% CI)	N		
Roczna częstość rzutów (ARR)						
(grupa 2a)	0,20 (0,14; 0,29)	160	0,51 (0,39; 0,68)	149	0,39 (0,25; 0,62)	TAK p<0,001
(grupa 2b)	0,25 (b/d)	187	0,51 (b/d)*	192	b/d	TAK p<0,001
(grupa 3)	0,23 (0,09; 0,54)	27	0,30 (0,15; 0,63)	30	0,75 (0,24; 2,33)	NIE p=0,614

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla oceny postępu niesprawności, potwierdzonej po 3 miesiącach (94,3% vs. 90,7% dla subpopulacji oraz 100% vs. 86,7% dla subpopulacji). Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Progresa choroby wg skali EDSS

Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Brak postępu niesprawności potwierdzonego po 3 miesiącach na podstawie EDSS							
(grupa 2a)	151 (94,4)	160	135 (90,6)	149	1,74 (0,73; 4,15)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE
(grupa 3)	27 (100,0)	27	26 (86,7)	30	9,34 (0,48; 182,06)	0,13 (-0,00; 0,27)	NIE

Ocenie poddano także zmiany w obrazie MRI poprzez oszacowanie liczby ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd. Istotność statystyczną różnicy między grupami raportowano w subpopulacji (grupa 2b: 0,32 vs. 0,82), natomiast istotności statystycznej nie uzyskano w subpopulacji chorych z (grupa 2a: 0,36 vs. 0,68) oraz z (grupa 3: 0,26 vs. 0,44).

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

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Zmiany w obrazie MRI

Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		Współczynnik częstości (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd						
(grupa 2a)	0,36 (0,20; 0,62)	143	0,68 (0,38; 1,21)	119	0,52 (0,22; 1,15)*	NIE p=0,114
(grupa 2b)	0,32 (b/d)	166	0,82 (b/d)	156	b/d	TAK p=0,009
(grupa 3)	0,26 (0,06; 1,14)	23	0,44 (0,11; 1,73)	23	0,60 (0,07; 4,50)*	NIE p=0,620
Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych						
(grupa 2a)	1,78 (1,33; 2,38)	144	2,25 (1,65; 3,07)	121	0,79 (0,51; 1,22)*	NIE p=0,281

██████████ (grupa 2b)	1,75 (b/d)*	168	2,08 (b/d)*	159	b/d	NIE p=0,371
██████████ (grupa 3)	1,87 (0,91; 3,84)	23	5,24 (2,73; 10,05)	25	0,36 (0,13; 0,94)*	TAK p=0,038

* wartości odczytane z wykresu

Redukcja objętości mózgu po 12 tygodniach obserwacji była mniejsza w grupie FIN względem IFN, ale istotność statystyczną na korzyść badanej interwencji odnotowano tylko dla subpopulacji ██████████ (grupa 2a i 2b). Szczegółowe wartości przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Procentowa zmiana objętości mózgu (wartości odczytane z wykresu)

Populacja	FIN		IFN beta-1a i.m.		Różnica (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Zmiana objętości mózgu						
██████████ (grupa 2a)	-0,29	139	-0,42	119	0,17 (0,00; 0,33)	TAK p=0,049
██████████ (grupa 2b)	-0,30	162	-0,43	157	0,15 (0,00; 0,30)	TAK p=0,049
██████████ (grupa 3)	-0,53	23	-0,81	25	0,28 (-0,10; 0,67)	NIE p=0,150

^ różnica między grupami szacowana metodą najmniejszych kwadratów

* wartości odczytane z wykresu

Badanie D2311 (PARADIGMS)

Po wezwaniu wnioskodawcy do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki badania rejestracyjnego D2311 (PARADIGMS), ██████████

Badanie D2311 (PARADIGMS) było podwójnie zaślepieniem, podwójnie pozorowanym badaniem kontrolowanym aktywnym leczeniem, o elastycznym czasie trwania nieprzekraczającym 24 miesięcy, w którym uczestniczyło 215 pacjentów w wieku ██████████ (107 leczonych fingolimodem, 108 leczonych interferonem beta-1a w dawce 30 µg we wstrzyknięciach domięśniowych raz na tydzień).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fingolimodu podawanego raz na dobę w dawkach 0,25 mg lub 0,5 mg (dobór dawki w oparciu o masę ciała i pomiar ekspozycji) zostały ustalone ██████████ z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Mediany wartości dotyczących charakterystyki wyjściowej wyniosły: wiek 16 lat, mediana czasu trwania choroby 1,5 roku i wynik EDSS 1,5. Większość pacjentów była w fazie 2 lub wyższej w skali Tannera (94,4%) i ważyła >40 kg (95,3%). Łącznie 180 (84%) pacjentów ukończyło główną fazę badania (n=99 [92,5%] pacjentów leczonych fingolimodem, 81 [75%] pacjentów leczonych interferonem beta-1a). Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Badanie D2311 (PARADIGMS): najważniejsze wyniki

	Fingolimod 0,25 mg lub 0,5 mg	Interferon beta-1a 30 µg
	N=107	N=107 [#]
Kliniczne punkty końcowe		
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,122**	0,675
Odsetek pacjentów bez rzutów po 24 miesiącach	85,7**	38,8
Punkty końcowe w badaniu MRI		
Roczny wskaźnik liczby nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych	n=106	n=102
Skorygowana średnia	4,393**	9,269
Liczba zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu na jedno badanie, do miesiąca 24.	n=105	n=95
Skorygowana średnia	0,436**	1,282
Roczny wskaźnik atrofii mózgu od stanu wyjściowego do miesiąca 24.	n=96	n=89

Średnia najmniejszych kwadratów	-0,48*	-0,80
<p># Jeden pacjent losowo przydzielony do leczenia interferonem beta-1a we wstrzyknięciu domięśniowym nie był w stanie połączyć leku podwójnie pozorowanego i wycofał się z badania. Ten pacjent został wykluczony z pełnej analizowanej grupy i z populacji do oceny bezpieczeństwa.</p> <p>* p<0,05, ** p<0,001, w porównaniu z interferonem beta-1a.</p> <p>Wszystkie analizy klinicznych punktów końcowych zostały przeprowadzone na pełnej analizowanej grupie.</p>		

Tabela 19 Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PARADIGMS wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Badanie
Metoda randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia
Ukrycie kodu randomizacji	Ryzyko niemożliwe do określenia
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko błędu
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie ryzyko błędu
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko błędu

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie TRANSFORMS

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu TRANSFORMS. Profil bezpieczeństwa został przedstawiony tylko w populacji ogólnej. Poniżej wyniki dla [redacted].

W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej, niż w grupie badanej (86,0% vs. 91,6%). ZN takie jak: ból mięśni, ból stawów, objawy grypopodobne i gorączka występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej FIN. Wzrost aktywności ALAT występował istotnie statystycznie częściej w grupie badanej, niż w grupie kontrolnej (6,5% vs. 1,9%). Dla częstości występowania pozostałych ZN, w tym ciężkich ZN ogółem nie odnotowano różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania TRANSFORMS (dla okresu obserwacji 12 miesięcy)

Zdarzenie niepożądane	FIN n/429 (%)	IFN beta-1a n/431 (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Zgon	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	Nie
Ciężkie ZN ogółem	30 (7,0)	25 (5,8)	1,22 (0,71; 2,11)	0,01 (-0,02; 0,04)	Nie
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Zakażenie herpeswirusami	1 (0,2)	1 (0,2)	1,00 (0,06; 16,11)	0,00 (-0,01; 0,01)	Nie
Nowotwory					
Czerniak (w tym <i>in situ</i>)	3 (0,7)	0 (0,0)	7,46 (0,77; 71,89)	0,01 (-0,002; 0,02)	Nie
Rak podstawno-komórkowy skóry	3 (0,7)	1 (0,2)	3,03 (0,31; 29,23)	0,005 (-0,004; 0,01)	Nie
Rak piersi (w tym <i>in situ</i>)	2 (0,5)	0 (0,0)	7,44 (0,46; 119,16)	0,005 (-0,003; 0,01)	Nie
Ciężkie zaburzenia serca					
Bradykardia lub bradykardia zatokowa	2 (0,5)	0 (0,0)	7;44 (0;46; 119;16)	0;005 (-0;003; 0;01)	Nie
Blok przedsionkowo-komorowy 1 stopnia	1 (0,2)	0 (0,0)	7;42 (0;15; 374;13)	0;002 (-0;004; 0;009)	Nie
Blok przedsionkowo-komorowy 2 stopnia	1 (0,2)	0 (0,0)	7;42 (0;15; 374;13)	0;002 (-0;004; 0;009)	Nie
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Duszność	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	Nie

Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit					
Zapalenie wyrostka robaczkowego	0 (0,0)	2 (0,5)	0,14 (0,01; 2,17)	-0,005 (-0,01; 0,003)	Nie
Zdarzenia niepożądane					
Zdarzenia niepożądane ogółem	369 (86,0)	395 (91,6)	0,56 (0,36; 0,87)	-0,06 (-0,10; -0,01)	Tak
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	24 (5,6)	16 (3,7)	1,54 (0,80; 2,94)	0,02 (-0,01; 0,05)	Nie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Zakażenie herpeswirusami	9 (2,1)	12 (2,8)	0,75 (0,31; 1,79)	-0,01 (-0,03; 0,01)	Nie
Nowotwory					
Znamię melanocytowe	28 (6,5)	24 (5,6)	1,18 (0,67; 2,08)	0,01 (-0,02; 0,04)	Nie
Zaburzenia psychiczne					
Depresja	21 (4,9)	32 (7,4)	0,64 (0,36; 1,13)	-0,03 (-0,06; 0,01)	Nie
Zaburzenia serca					
Bradykardia objawowa	3 (0,7)	0 (0,0)	7,46 (0,77; 71,89)	0,01 (-0,002; 0,02)	Nie
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy	99 (23,1)	88 (20,4)	1,17 (0,85; 1,62)	0,03 (-0,03; 0,08)	Nie
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	24 (5,6)	21 (4,9)	1,16 (0,63; 2,11)	0,01 (-0,02; 0,04)	Nie
Zaburzenia oka					
Obrzęk płamki	2 (0,5)	0 (0,0)	7,44 (0,46; 119,16)	0,005 (-0,003; 0,01)	Nie
Zaburzenia naczyniowe					
Nadciśnienie tętnicze	16 (3,7)	8 (1,9)	2,05 (0,87; 4,84)	0,02 (-0,003; 0,04)	Nie
Omdlenie	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0,00 (-0,005; 0,005)	Nie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Zapalenie nosogardzieli	88 (20,5)	88 (20,4)	1,01 (0,72; 1,40)	0,00(-0,05; 0,05)	Nie
Grypa	29 (6,8)	32 (7,4)	0,90 (0,54; 1,52)	-0,01 (-0,04; 0,03)	Nie
Zakażenia górnych dróg oddechowych	31 (7,2)	27 (6,3)	1,17 (0,68; 1,99)	0,01 (-0,02; 0,04)	Nie
Kaszel	20 (4,7)	16 (3,7)	1,27 (0,65; 2,48)	0,01 (-0,02; 0,04)	Nie
Duszność	8 (1,9)	7 (1,6)	1,15 (0,41; 3,20)	0,002 (-0,02; 0,02)	Nie
Zaburzenia żołądka i jelit					
Biegunka	32 (7,5)	21 (4,9)	1,57 (0,89; 2,78)	0,03 (-0,01; 0,06)	Nie
Nudności	40 (9,3)	29 (6,7)	1,43 (0,87; 2,35)	0,03 (-0,01; 0,06)	Nie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Ból mięśni	14 (3,3)	44 (10,2)	0,30 (0,16; 0,55)	-0,07 (-0,10; -0,04)	Tak
Ból pleców	26 (6,1)	23 (5,3)	1,14 (0,64; 2,04)	0,01 (-0,02; 0,04)	Nie
Ból stawów	12 (2,8)	24 (5,6)	0,49 (0,24; 0,99)	-0,03 (-0,05; -0,001)	Tak
Ból kończyn	21 (4,9)	28 (6,5)	0,74 (0,41; 1,33)	-0,02 (-0,05; 0,01)	Nie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Zakażenie dróg moczowych	26 (6,1)	22 (5,1)	1,20 (0,67; 2,15)	0,01 (-0,02; 0,04)	Nie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Objawy grypopodobne	15 (3,5)	159 (36,9)	0,06 (0,04; 0,11)	-0,33 (-0,38; -0,29)	Tak
Gorączka	18 (4,2)	77 (17,9)	0,20 (0,12; 0,34)	-0,14 (-0,18; -0,10)	Tak
Zmęczenie	44 (10,3)	45 (10,4)	0,98 (0,63; 1,52)	-0,002 (-0,04; 0,04)	Nie
Badania diagnostyczne					
Wzrost aktywności ALAT	28 (6,5)	8 (1,9)	3,69 (1,66; 8,20)	0,05 (0,02; 0,07)	Tak
Limfocytopenia	1 (0,2)	0 (0,0)	7,42 (0,15; 374,13)	0,002 (-0,004; 0,009)	Nie

Ze względu na brak danych dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa dla populacji RES RRMS. Wnioskodawca przeprowadził analizę bezpieczeństwa na szerszej grupie chorych – uprzednio nieleczonych chorych w populacji ogólnej RRMS (I linia leczenia). Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej, niż w grupie badanej (83,6% vs. 94,0%). ZN takie jak: ból mięśni, objawy grypopodobne i gorączka występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej FIN. Wzrost aktywności ALAT

występował istotnie statystycznie częściej w grupie badanej, niż w grupie kontrolnej (9,3% vs. 2,2%). Dla częstości występowania pozostałych ZN, w tym ciężkich ZN ogółem nie odnotowano różnic między grupami.

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania TRANSFORMS (dla okresu obserwacji 12 miesięcy) w subpopulacji RES RRMS

Zdarzenie niepożądane	FIN n/183 (%)	IFN beta-1a n/183 (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
ZN ogółem	153 (83,6)	172 (94,0)	0,33 (0,16; 0,67)	-0,10 (-0,17; -0,04)	Tak
Nowotwory					
Znamię melanocytowe	13 (7,1)	8 (4,4)	1,67 (0,68; 4,14)	0,03 (-0,02; 0,07)	Nie
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy	39 (21,3)	40 (21,9)	0,97 (0,59; 1,59)	-0,01 (-0,09; 0,08)	Nie
Zawroty głowy	7 (3,8)	6 (3,3)	1,17 (0,39; 3,56)	0,01 (-0,03; 0,04)	Nie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Zapalenie nosogardzieli	36 (19,7)	37 (20,2)	0,97 (0,58; 1,61)	-0,01 (-0,09; 0,08)	Nie
Grypa	15 (8,2)	17 (9,3)	0,87 (0,42; 1,80)	-0,01 (-0,07; 0,05)	Nie
Zakażenia górnych dróg oddechowych	16 (8,7)	8 (4,4)	2,10 (0,87; 5,03)	0,04 (-0,01; 0,09)	Nie
Kaszel	9 (4,9)	4 (2,2)	2,31 (0,70; 7,66)	0,03 (-0,01; 0,07)	Nie
Zaburzenia żołądka i jelit					
Biegunka	13 (7,1)	5 (2,7)	2,72 (0,95; 7,80)	0,04 (-0,0004; 0,09)	Nie
Nudności	11 (6,0)	9 (4,9)	1,24 (0,50; 3,06)	0,01 (-0,04; 0,06)	Nie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Ból mięśni	7 (3,8)	19 (10,4)	0,34 (0,14; 0,84)	-0,07 (-0,12; -0,01)	Tak
Ból pleców	5 (2,7)	9 (4,9)	0,54 (0,18; 1,65)	-0,02 (-0,06; 0,02)	Nie
Ból kończyn	8 (4,4)	17 (9,3)	0,45 (0,19; 1,06)	-0,05 (-0,10; 0,002)	Nie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Objawy grypopodobne	9 (4,9)	83 (45,4)	0,06 (0,03; 0,13)	-0,40 (-0,48; -0,33)	Tak
Gorączka	6 (3,3)	40 (21,9)	0,12 (0,05; 0,29)	-0,19 (-0,25; -0,12)	Tak
Zmęczenie	18 (9,8)	18 (9,8)	1,00 (0,50; 1,99)	0,00 (-0,06; 0,06)	Nie
Badania diagnostyczne					
Wzrost aktywności ALAT	17 (9,3)	4 (2,2)	4,58 (1,51; 13,90)	0,07 (0,02; 0,12)	Tak

4.2.2. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa

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

Po 54 miesiącach współczynnik rocznej częstości rzutów ARR wynosił 0,16 rzutów/rok. Postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS raportowano u 17% chorych. Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd wynosiła 0,3, a liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych wynosiła 0,9.

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

Tabela 22. Wyniki dla długookresowej oceny skuteczności FIN

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Punkt końcowy	FIN	
			Wynik	N
Rzuty choroby				
TRANSFORMS (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	ARR, współczynnik (95% CI)	0,16 (0,12; 0,19)	429

	54 miesiące	Brak potwierdzonego rzutu choroby	253 (59,0)	429
Progresja choroby				
TRANSFORMS (Cohen 2016)	54 miesiące	Postęp niesprawności potwierdzony po 3 miesiącach na podstawie EDSS, n (%)	94 (21,9)	429
		Postęp niesprawności potwierdzony po 6 miesiącach na podstawie EDSS, n (%)	73 (17,0)	429
		Zmiana wyniku EDSS względem wartości początkowej, średnia (SD)	0,16 (1,09)	429
		Zmiana wyniku MSFC względem wartości początkowej, średnia (SD)	0,07 (0,45)	429
TRANSFORMS (poster konferencyjny Cree 2017)	96 miesięcy	Potwierdzona poprawa sprawności na podstawie EDSS, n (%)	91 (36,8)	247
		Rozszerzona potwierdzona poprawa sprawności na podstawie EDSS, 9-HPT lub T25FWT, n (%)	128 (51,8)	247
Zmiany w obrazie MRI				
TRANSFORMS (Cohen 2016)	54 miesiące	Liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, średnia (SD)	0,9 (2,7)	429
	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Brak nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych, n (%)	136 (42,0)	324
	54 miesiące	Liczba ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, średnia (SD)	0,3 (1,1)	429
		Brak ognisk demielinizacyjnych widocznych po wzmocnieniu Gd, n (%)	266 (87,2)	305
		Zmiana objętości mózgu, średnia (mediana) [%]	-1,01 (-0,80)	301
Zgony				
TRANSFORMS (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Zgony ogółem	0 (0,0)	356
Zdarzenia niepożądane				
TRANSFORMS (Cohen 2016)	42 miesiące (od 13. miesiąca do końca badania)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	55 (15,4)	356
		Zdarzenia niepożądane ogółem	337 (94,7)	356

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Gilenya:

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym była grypa, ból głowy, kaszel, ból pleców, biegunka, zwiększenie aktywności ALT, GGT, AST.

Często występowały również: zakażenia herpeswirusami, zapalenie oskrzeli, łupież pstry, rak podstawnokomórkowy, limfopenia, leukopenia, depresja, zawroty głowy, migrena, nieostre widzenie, bradykardia, nadciśnienie, duszność, wyprysk, łysienie, świąd, osłabienie.

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. Jeżeli po podaniu wystąpią objawy związane z bradyarytmią, powinno być rozpoczęte odpowiednie postępowanie kliniczne, a monitorowanie należy kontynuować aż do ustąpienia objawów.

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 odchyień w QTcI, bądź to bezwzględnych, bądź zmian względem stanu wyjściowego, związanych z leczeniem fingolimodem. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest znane. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QTc

w badaniach w stwardnieniu rozsianym, ale pacjenci z ryzykiem wydłużenia odstępu QT nie byli włączeni do badań klinicznych.

Działania immunosupresyjne

Fingolimod ma działanie immunosupresyjne, które sprawia, że pacjenci są podatni na ryzyko zakażenia, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być śmiertelne oraz zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaka i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry.

Zakażenia

Główny efekt farmakodynamiczny produktu leczniczego Gilenya polega na zależnym od dawki zmniejszeniu liczby limfocytów obwodowych do 20-30% wartości wyjściowych. Efekt ten jest wynikiem odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. 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.

Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Gilenya należy odroczyć u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia. Od czasu uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, podczas leczenia fingolimodem zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy). Przypadki PML występowały po około 2-3 latach monoterapii bez wcześniejszej ekspozycji na natalizumab.

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 (Stosowanie produktu leczniczego Gilenya nie było badane u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą. Zaleca się, by pacjenci ze stwardnieniem rozsianym i współistniejącą cukrzycą lub zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie przeszli badanie okulistyczne przed rozpoczęciem leczenia oraz byli poddawani kontrolnym badaniom okulistycznym podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya.

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). W badaniach klinicznych u 8,0% dorosłych pacjentów leczonych fingolimodem 0,5 mg odnotowano co najmniej 3-krotne zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) powyżej górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z 1,9% pacjentów z grupy placebo. Zwiększenie aktywności transaminaz stanowiące 5-krotność GGN odnotowano u 1,8% pacjentów leczonych fingolimodem oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. z podjęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem związanym z nawrotem zaburzeń czynności wątroby. Mimo braku dowodów świadczących o tym, że pacjenci z wcześniej istniejącą chorobą wątroby podlegają zwiększonemu ryzyku wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania produktu leczniczego Gilenya, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Gilenya u pacjentów ze znaczącą chorobą wątroby w wywiadzie.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Fingolimod zmniejsza liczbę limfocytów we krwi w mechanizmie ich redystrybucji do wtórnych narządów limfatycznych, dlatego liczbę limfocytów we krwi obwodowej nie można wykorzystywać do oceny subpopulacji limfocytów u pacjentów leczonych produktem leczniczym Gilenya. Badania laboratoryjne z wykorzystaniem krążących komórek jednojądrzastych wymagają pobrania większej ilości krwi ze względu na zmniejszenie liczby krążących limfocytów.

Wpływ na ciśnienie krwi

Pacjenci z nadciśnieniem niekontrolowanym za pomocą leków byli wykluczeni z badań klinicznych prowadzonych przed wprowadzeniem leku do obrotu i u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem wskazane jest zachowanie ostrożności podczas leczenia produktem leczniczym Gilenya. W badaniach klinicznych z SM u pacjentów leczonych fingolimodem w dawce 0,5 mg obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 3 mmHg, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg.

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). Zmiany te obserwowano poczynając od 1. miesiąca, po czym utrzymywały się one na stabilnym poziomie. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Gilenya u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

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). Do zgłaszanych objawów należał silny ból głowy o nagłym początku, nudności, wymioty, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i napady drgawkowe.

Wcześniejsze leczenie lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi

Nie przeprowadzono żadnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gilenya u pacjentów zmieniających leczenie z teriflunomidu, fumaranu dimetylu lub alemtuzumabu na leczenie produktem leczniczym Gilenya. Zmieniając leczenie z innego leku modyfikującego przebieg choroby na produkt leczniczy Gilenya należy uwzględnić jego okres półtrwania i sposób działania, aby uniknąć addycyjnego wpływu na układ immunologiczny, ale również zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby.

Nowotwory skóry

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gilenya zgłaszano występowania raka podstawnokomórkowego (BCC) i innych nowotworów skóry, w tym czerniaka złośliwego, raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla.

Zmiany guzopodobne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zmian guzopodobnych w przebiegu rzutu SM. W ciężkich rzutach należy wykonać badanie MRI, aby wykluczyć występowanie zmian guzopodobnych.

Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia)

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u niektórych pacjentów przerywających leczenie fingolimodem obserwowano rzadko nawrót aktywności choroby. Należy uwzględnić prawdopodobieństwo gwałtownego pogorszenia stanu chorego.

Przerwanie leczenia

W przypadku podjęcia decyzji o przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya, potrzebne jest 6 tygodni przerwy w leczeniu, aby, w oparciu o okres półtrwania, fingolimod został usunięty z organizmu. U większości pacjentów liczba limfocytów stopniowo wraca do normy w ciągu 1-2 miesięcy po zakończeniu leczenia, chociaż pełna regeneracja może u niektórych pacjentów trwać znacznie dłużej. Rozpoczynanie podawania innych leków w tym czasie wiąże się z jednoczesną ekspozycją na fingolimod. Podawanie leków immunosupresyjnych wkrótce po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Gilenya może spowodować działania addycyjne na układ immunologiczny i dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności. Należy również zachować ostrożność przy przerywaniu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia efektu z odbicia (patrz punkt „Nawrót aktywności choroby (efekt z odbicia) powyżej).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży jest podobny, jak u pacjentów dorosłych i dlatego ostrzeżenia i środki ostrożności stosowane u pacjentów dorosłych mają zastosowanie również do dzieci i młodzieży.

4.2.3.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

W celu odnalezienia/zaktualizowania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gilenya dokonano przeszukania stron internetowych:

- <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>
- <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- <http://www.fda.gov/safety/recalls/default.htm>

FDA

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Gilenya Wnioskodawca w AKL przedstawił dokument FDA z 2018 roku. W dokumencie z 2018 roku odnalezionym na stronie FDA zamieszczono informację, że stosowanie fingolimodu może być związane z ryzykiem wystąpienia przedstawionych poniżej działań niepożądanych:

- Bradyarytmia i blok przedsionkowo-komorowy
- Zakażenia
- PML
- Obrzęk płamki
- Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
- Zaburzenia w obrębie układu oddechowego
- Uszkodzenie wątroby
- Uszkodzenie płodu
- Wpływ na ciśnienie krwi
- Nowotwory skóry
- Wpływ na układ odpornościowy
- Reakcje nadwrażliwości

URPLWMIPIB

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie wydanym przez URPLWMIPIB w 2017 roku stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, w tym polimorficznej arytmii komorowej.

W dokumentach z 2015 roku zwracano uwagę na ryzyko związane z działaniem fingolimodu na układ immunologiczny. Informacje zawierały zalecenia odnoszące się do działań niepożądanych, tj. rak podstawnokomórkowy, PML oraz inne zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, a także konieczności kontynuacji przeprowadzania pełnego badania krwi u chorych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie wydanym przez URPLWMIPIB w 2013 roku stosowanie fingolimodu wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu fagocytarnego. Jest to rzadki i potencjalnie zagrażający życiu zespół nadmiernie wyrażonej reakcji zapalnej, występujący w przebiegu zakażeń pierwotnych lub reaktywacji zakażeń wirusowych, nowotworów złośliwych, niedoborów odporności i chorób autoimmunologicznych.

W dokumentach z 2012 roku odnalezionych na stronie URPLWMIPIB zamieszczono zalecenia, dotyczące 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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

PRAC

W dokumencie PRAC z kwietnia 2018 r. zwrócono uwagę na konieczność monitorowania w ramach PSUR przypadków chłoniaków z komórek T oraz zmian demielinizacyjnych imitujących guz mózgu (TDL, ang. tumefactive demyelinating lesions).

Zgodnie z dokumentem PRAC z października 2017 r. zalecono uwzględnienie w ChPL współistniejących zaburzeń serca jako przeciwwskazania do stosowania fingolimodu oraz dodanie informacji na temat jego działania immunosupresyjnego. Ponadto podkreślono konieczność skierowania chorego do specjalisty z zakresu chorób zakaźnych w przypadku wystąpienia u niego zakażenia, a także pouczenia chorych o zalecanym unikaniu ekspozycji na światło słoneczne bez ochrony skóry, niestosowaniu wraz z leczeniem fototerapii promieniowaniem ultrafioletowym B lub fotochemioterapii PUVA. Opisano również przypadki wystąpienia raka kolczystokomórkowego, mięsaka Kaposiego i raka z komórek Merkla.

W dokumencie PRAC z września 2017 r. zwrócono uwagę ryzyko nawrotu aktywności choroby po przerywaniu leczenia fingolimodem.

W dokumentach PRAC z 2015 roku zwracano uwagę na przypadek PML u chorego otrzymującego FIN, który nie był poddany uprzednio leczeniu natalizumabem. Wspomniano także o przypadku kryptokokowego zapalenia mózgu. W dokumentach z 2012 oraz 2013 roku opisywano również ryzyko występowania zespołu hemofagocytarnego u chorych. W kolejnym dokumencie z 2013 roku opisano ryzyko aborcji spontanicznej oraz przypadki pustego jaja płodowego.

ADRReports

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania FIN w analizowanej populacji chorych.

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do lipca 2018 r.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (5 144), zaburzeń układu nerwowego (5 064), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3 780) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (3 201).

WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gilenya. Łącznie w latach 2002-2019 odnotowano 72 419 ADRs.

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia układu nerwowego (25 603), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (22 322) oraz zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (19 318).

4.3. Komentarz Agencji

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność wnioskowanej interwencji, wnioskodawca dokonał przeszukiwania w bazach danych Medline, Embase i Cochrane library. W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 1 badanie RCT TRANSFORMS (Cohen 2010), porównujące fingolimod (FIN) vs interferon (IFN) beta-1a i.m. w 12-miesięcznym okresie obserwacji, Dodatkowo włączono publikację pełnotekstową Cohen 2013 zawierającą wyniki [redacted]

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

Definiując cel analizy wnioskodawca wskazał, że lek Gilenya jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.46 *Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)*, w populacji chorych na stwardnienie rozsiane,

Przedstawiono model Markowa obejmujący leczenie w programach B.29, B.46, BSC oraz postać wtórnie postępującą SM. Analiza użyteczności kosztów porównująca zastąpienie leczenia interferonem beta-1a (INF) przez leczenie fingolimodem (FIN) w 29-letnim horyzoncie czasowym. Perspektywa NFZ (odpowiada wspólnej).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Na podstawie badania TRANSFORMS.

Uwzględnione koszty

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

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności na podstawie regresji liniowej. Wnioskodawca uwzględnił dane pochodzące z 31 publikacji odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej 5% dla kosztów, 3,5% dla efektów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]

Tabela 24. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]

[redacted]

W dniu 15.07.2019 r. wnioskodawca przekazał aktualizację analiz, w której nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać leki stosowane w programach lekowych. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem ewentualnych RSS, ale także wyników przetargów przeprowadzanych przez świadczeniodawców. Warto wspomnieć, że NFZ stosuje zachęty finansowe mające skłonić świadczeniodawców do negocjacji niższych cen leków stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii. Ponadto wnioskodawca nie przekazał modelu elektronicznego pozwalającego powtórzyć zaktualizowane oszacowania.

W opinii analityków Agencji scenariusz cenowy przedstawiony przez wnioskodawcę jest nierealny, pozbawiony uzasadnienia [redacted]

[redacted] W każdym z powyższych wariantów należy wykorzystać dane DGL NFZ dla innych leków niż wnioskowany, ponieważ stanowią one najlepsze dostępne źródło informacji o rzeczywistych wydatkach płatnika publicznego. W przypadku

wniosku dotyczącego leku już refundowanego, zasadne jest wykorzystanie danych DGL dla wszystkich porównywanych substancji czynnych. Należy zwrócić uwagę, że podpisane umowy RSS są znane jedynie MZ, odpowiedniemu wnioskodawcy oraz NFZ w zakresie niezbędnym do realizacji umowy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej



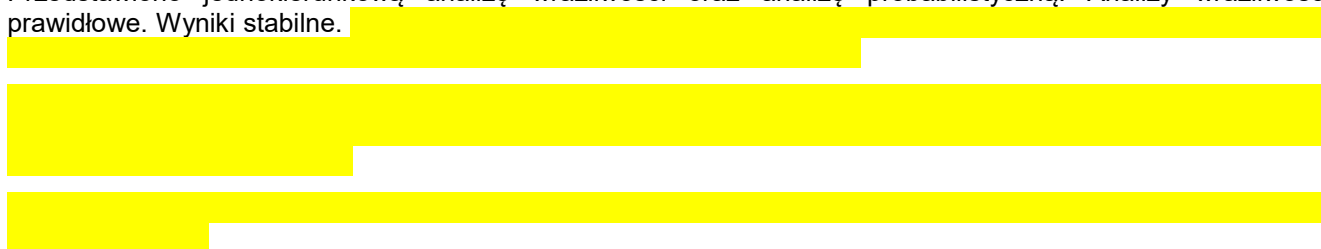
Przedstawiono badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad jednym z refundowanych komparatorów.

Tabela 25. Ceny progowe

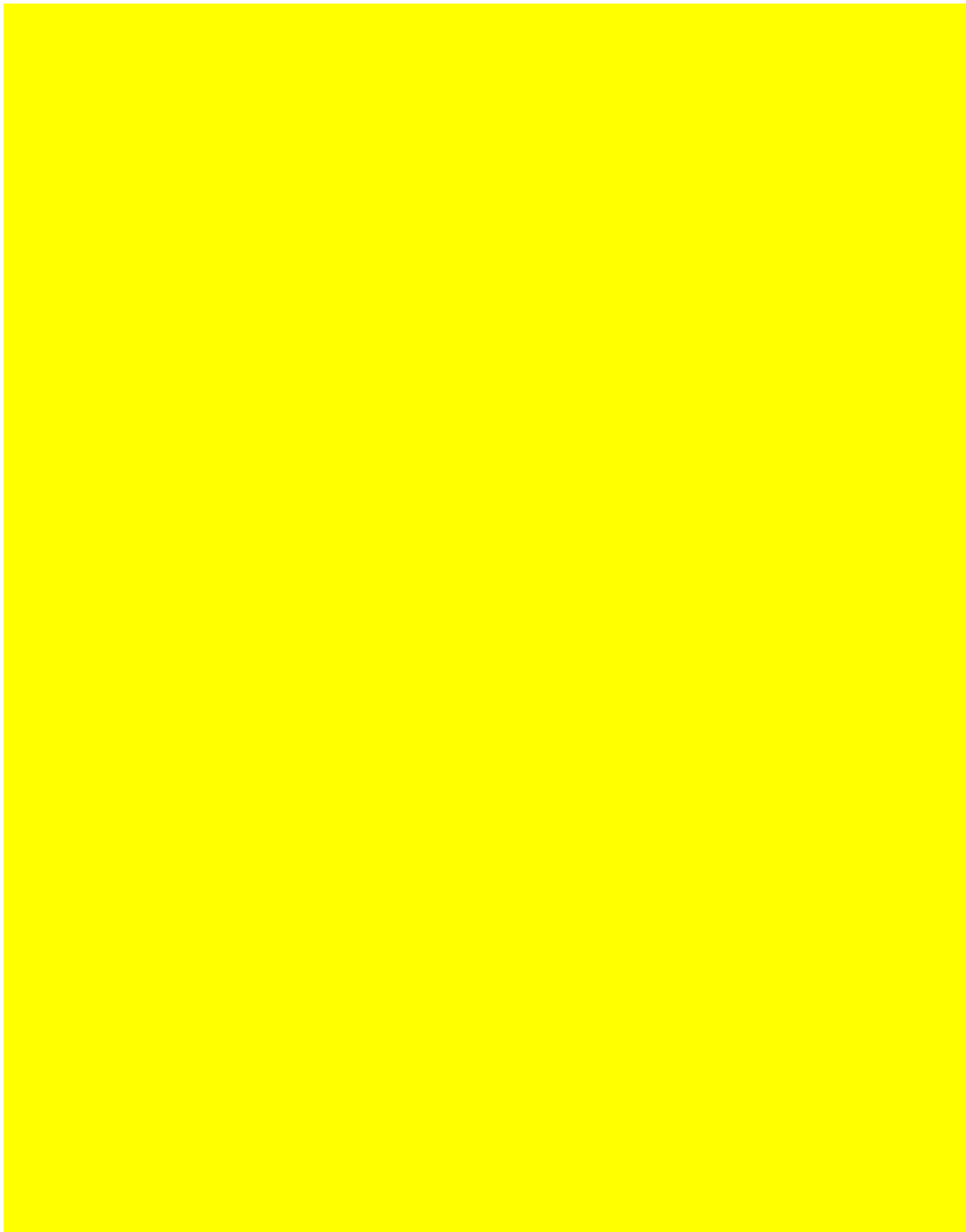
Tabela 26. Ceny progowe

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. Wyniki stabilne.



¹ 139 953 zł/QALY



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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?	NIE	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca przedstawił porównanie jedynie z interferonem beta-1a.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
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	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 29-letni 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?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ, podstawowa struktura oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Przekazany model elektroniczny działa jednak w sposób nieefektywny i niestabilny, co utrudnia weryfikację. Model nie jest ponadto kompatybilny z wcześniejszymi wersjami programu MS Excel.

W ramach programu lekowego B.29 finansowanych jest obecnie siedem substancji czynnych: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octanem glatirameru, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz alemtuzumab. Jednocześnie jako komparator wskazano jedynie interferon beta-1a. Należy zauważyć, iż program lekowy B.29 nie precyzuje linii leczenia w jakiej należy stosować ww. substancje. Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej technologii w pierwszej kolejności powinna być aktualna praktyka medyczna. W tym kontekście interferon beta-1a nie może stanowić jedyne komparatora w przedstawianych analizach. Brak porównań z innymi komparatorami uniemożliwia merytoryczną oceną zaproponowanych zmian.

Należy zdecydowanie podkreślić, że porównanie fingolimodu jedynie z interferonem beta-1a jest niewystarczające dla rzetelnej oceny złożonego wniosku refundacyjnego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 11 innych analiz ekonomicznych, znacznie zróżnicowanych pod względem podstawowych założeń. Wnioskodawca zaznacza, że model ekonomiczny opracowano specyficznym dla polskich warunków refundacyjnych, zatem porównanie wyników jest utrudnione.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z

Perspektywa

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy NFZ, jak i NFZ + świadczeniobiorcy. Wnioskodawca nie przedstawił wyników z perspektywy wspólnej uzasadniając to zbieżnością wyników do perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Gilenya jest finansowany z budżetu płatnik publicznego w ramach programu lekowego B.46, Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35), zgodnym z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r.
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Gilenya jest refundowany w leczeniu ustępująco - nawracającej postaci stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub o wysokiej aktywności (w tym szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby) w ramach programu lekowego, uwzględniającego zmiany zaproponowane przez wnioskodawcę

Analiza została przeprowadzona w trzech wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) uzależnionych od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca wpływ na budżet płatnika, wyznaczył jako różnice pomiędzy tymi scenariuszami. W

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”, w tym dotyczące:

- **kategoria odpłatności:** lek Gilenya będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego;
- **kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku:** : lek Gilenya jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1105.0 Fingolimod w postaci kapsułek twardych 0,5 mg. W związku z powyższym, w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Gilenya pozostanie on refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1105.0.

Populacje docelowa wnioskodawca podzielił na dwie podgrupy chorych:

[Redacted text block]

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, w której uwzględniono zmianę wybranych parametrów modelu. Zmiany te dotyczyły: początku horyzontu czasowego (2020 vs. 2019), kosztów leków (uwzględniono na podstawie Obwieszczenia MZ), początek horyzontu czasowego (2019 r.), koszt interferonu (oszacowano na podstawie średniego rocznego kosztu terapii interferonem – 1a (27 896,07 zł) lub na podstawie średniego rocznego kosztu lekami z programu lekowego B.29 (25 358,49 zł), kosztu podania fingolimodu, interferon beta lub dowolnego leku z programu lekowego B.29 (uwzględniono koszt podania raz na kwartał lub raz na miesiąc), jednostkowy koszt leczenia rzutu (wartość ryczałtu za grupę z Zarządzenia Prezesa NFZ 119/2017/DSOZ), wiek początkowy pacjentów wchodzących do modelu

[Redacted text block] prawdopodobieństwo kwalifikacji do proponowanego programu lekowego B.46 i B.29, prawdopodobieństwo kwalifikacji do programu B.46 po stwierdzeniu nieskuteczności IFN, prawdopodobieństwo nieskuteczności FIN, wariant analizy probabilistyczne (min. i max.), udział FIN w programie lekowym B.46 w grupie pacjentów z „częściową nieskutecznością”.

Udział w rynku

[Redacted text block]

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wielkość populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań populacyjnych wnioskodawcy.

Tabela 28 Oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej, zakwalifikowana do leczenia fingolimodem

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszty

[Redacted text block]

Tabela 29 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [redacted]

	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [redacted]

	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W dniu 15.07.2019 r. wnioskodawca przekazał aktualizację analiz, w której nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać leki stosowane w programach lekowych. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem ewentualnych RSS, ale także wyników przetargów przeprowadzanych przez świadczeniodawców. Warto wspomnieć, że NFZ stosuje zachęty finansowe mające skłonić świadczeniodawców do negocjacji niższych cen leków stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii. Ponadto wnioskodawca nie przekazał modelu elektronicznego pozwalającego powtórzyć zaktualizowane oszacowania.

W opinii analityków Agencji scenariusz cenowy przedstawiony przez wnioskodawcę jest nierealny, pozbawiony uzasadnienia metodologicznego oraz nie wnosi żadnych informacji przydatnych w ocenie przedłożonego wniosku refundacyjnego. W każdym z powyższych wariantów należy wykorzystać dane DGL NFZ dla innych leków niż wnioskowany, ponieważ stanowią one najlepsze dostępne źródło informacji o rzeczywistych wydatkach płatnika publicznego. W przypadku wniosku dotyczącego leku już refundowanego, zasadne jest wykorzystanie danych DGL dla wszystkich porównywanych substancji czynnych. Należy zwrócić uwagę, że podpisane umowy RSS są znane jedynie MZ, odpowiedniemu wnioskodawcy oraz NFZ w zakresie niezbędnym do realizacji umowy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
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	Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów leków zaczerpniętych W dniu 15.07.2019 r. wnioskodawca przekazał aktualizację analiz, w której nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie ekonomicznej i klinicznej wnioskodawca przedstawił porównanie jedynie z interferonem beta-1a.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	-
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	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona przez Analityków weryfikacja poprawności struktury modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała niezgodność w określeniu populacji docelowej oraz sumarycznych wydatków dla płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją technologii lekowej Gilenya w ramach wnioskowanego programu lekowego. Przekazany model elektroniczny działa jednak w sposób nieefektywny i niestabilny, co utrudnia weryfikację. Model nie jest ponadto kompatybilny z wcześniejszymi wersjami programu MS Excel.

Populacja rozpatrywana w analizie wpływu na budżet nie obejmuje wszystkich subpopulacji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.3.4. Komentarz Agencji

W dniu 15.07.2019 r. wnioskodawca przekazał aktualizację analiz, w której nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL [REDACTED]. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać leki stosowane w programach lekowych. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem ewentualnych RSS, ale także wyników przetargów przeprowadzanych przez świadczeniodawców. Warto wspomnieć, że NFZ stosuje zachęty finansowe mające skłonić świadczeniodawców do negocjacji niższych cen leków stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii. Ponadto wnioskodawca nie przekazał modelu elektronicznego pozwalającego powtórzyć zaktualizowane oszacowania.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu,

[Redacted text block]

Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

Tabela 32. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Gilenya (fingolimod) we wskazaniu *stwardnienie rozsiane* 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/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.06.2019 r. przy zastosowaniu słów: „fingolimod” lub „Gilenya”; poszukiwano rekomendacji dostępnych w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla leku Gilenya we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PHARMAC 2014 (Nowa Zelandia)	Wskazanie rejestracyjne	<p>Rekomendacja pozytywna: Komisja rekomenduje finansowanie FIN w I linii leczenia pacjentów z RRMS z EDSS w przedziale 0-4.</p> <p><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 (Neurological Subcommittee of PTAC, 20 września 2013). Zdaniem komisji użycie leku u pacjentów w stanie EDSS > 3 przynosi mniejszą korzyść w stosunku do pacjentów w lepszym stanie zdrowia, zatem zasadne jest ograniczenie do pacjentów z EDSS w przedziale 0-4.</p>
AWMSG 2017, 2014 (Walia)	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności pomimo leczenia co najmniej jedną terapią modyfikującą przebieg choroby	<p>2017 Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. AWMSG rekomenduje stosowanie FIN jako opcji w leczeniu pacjentów z szybko rozwijającym się RRMS, zdefiniowanym jako 2 lub więcej przypadków nawrotu choroby w ciągu jednego roku oraz z 1 lub większą liczbą zmian patologicznych w obrazie MRI mózgu wzmocnionym gadolinem lub znacznym wzrostem zmian T2 w porównaniu z poprzednim, niedawno wykonanym MRI. Warunkiem jest zastosowanie PAS (ang. Patient Access Scheme) lub cena produktu nie wyższa niż przy uwzględnieniu PAS.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Uzasadnienie dla opublikowanej rekomendacji znajduje się w dokumencie AWMSG 2016.</p> <p>2014 Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie</u> Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG na podstawie rekomendacji NICE</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016, 2011 (Francja)	Wskazanie rejestracyjne	<p>2016: Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> Dodatkowe dane kliniczne uwzględnione w ramach ponownej oceny FIN w 2016 roku, nie wpłynęły na zmianę rekomendacji wydanej w 2011 roku. Poddano ocenie dane z trwającego obserwacyjnego badania VIRGILE (FIN vs NAT).</p> <p>2011 Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie FIN na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz szpitalną listę leków a także do stosowania w innych obiektach użyteczności publicznej. <u>Uzasadnienie</u> Stosunek korzyści do ryzyka fingolimodu stosowanego przez 2 lata u chorych jest umiarkowany, a ocena długoterminowa wymaga dodatkowych badań. Z powodu szerokiej dostępności leku oraz braku konieczności comiesięcznych wizyt w szpitalu należy się spodziewać korzystnego wpływu FIN na organizację opieki medycznej nad chorymi z MS. Wymagany jest jednak regularny monitoring chorych.</p>
SMC 2015, 2014, 2012 (Szkocja)	Wskazanie rejestracyjne	<p>2015: Pozytywna rekomendacja została rozszerzona o chorych na RRMS po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 DMT. Propozycja zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka nie ulega zmianie.</p> <p>2014: Pozytywna rekomendacja została rozszerzona o populację RES RRMS. SMC tak jak poprzednio sugeruje zastosowanie PAS lub ustalenie równoważnej lub niższej ceny leku.</p> <p>2012: SMC rekomenduje stosowanie FIN u chorych z RRMS po niepowodzeniu leczenia IFN beta. SMC sugeruje uwzględnienie korzyści związanych z zastosowaniem instrumentu podziału ryzyka polegającym na dostępności FIN w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme), który podnosi opłacalność FIN. <u>Uzasadnienie</u> FIN jest terapią skuteczniejszą niż PLC i IFN, ma jednak złożony profil bezpieczeństwa a długoterminowe dane o bezpieczeństwie nie są dostępne. FIN jest jednak jedynym DMT podawanym doustnie co jest bardzo istotne.</p>
IMDH 2014 (Wyspa Man)	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia IFN beta.	<p>Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie</u> Fingolimod jest lekiem dobrze tolerowanym (dostępne są dane z 7-letnich badań i trwa dalsze monitorowanie) o udowodnionej skuteczności w badaniach w porównaniu z placebo oraz interferonem beta, a dodatkowo wymaga mniejszego nakładu pracy ze strony służby zdrowia niż natalizumab, ze względu na doustną drogę podania (mniej wizyt w szpitalu, badań radiologicznych i leczenia ratującego). Proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka jest PAS.</p>
NHS 2013 (Wielka Brytania)	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności.	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. NHS rekomenduje stosowanie i finansowanie FIN w ramach opieki specjalistycznej. <u>Uzasadnienie</u> Konieczny jest monitoring chorych w zakresie ryzyka wystąpienia przejściowej bradykardii i bloku serca po podaniu pierwszej dawki oraz monitoring układu krążenia chorych.</p>
NICE 2012 (Wielka Brytania)	Chorzy na RRMS o wysokiej aktywności po niepowodzeniu leczenia interferonem beta.	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. NICE rekomenduje stosowanie FIN we wskazanej populacji chorych, jeśli zostanie zastosowany instrument dzielenia ryzyka PAS. <u>Uzasadnienie</u> FIN został uznany za wartościową nową terapię a doustna droga podania jest innowacyjna w leczeniu chorych z MS. Według wielu klinicystów fingolimod może być rozważony jako druga lub kolejna linia leczenia chorych na RRMS o wysokiej aktywności, u których leczenie z zastosowaniem interferonu beta lub octanu glatirameru jest nieskuteczne. Zgodnie z opinią klinicystów największą korzyść fingolimod mógłby wykazać w przypadku chorych na RES RRMS, u których to nie ma obecnie wielu opcji terapeutycznych. Wydanie dla FIN pozytywnej rekomendacji u chorych na RES RRMS nie jest jednak możliwe z uwagi na niedostarczenie przez producenta dowodów wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu w porównaniu do natalizumabu w tej populacji.</p>
NCPE 2011 (Irlandia)	Aktywna postać RRMS	<p>Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie</u> NCPE nie rekomenduje finansowania FIN ze względu na wnioskowaną cenę</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2011 (Kanada)	RRMS w przypadku, gdy: (1) brak odpowiedzi na pełen, właściwy cykl interferonu beta lub octanu glatirameru lub przeciwwskazania do tych terapii; (2) znaczące zwiększenie liczby zmian w obrazach T2, w porównaniu z wcześniejszym badaniem MRI lub co najmniej 1 zmiana ulegająca wzmocnieniu po podaniu gadolinu; (3) 2 lub więcej rzutów powodujących niesprawność w ciągu ostatniego roku.	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. CADTH rekomenduje FIN w leczeniu chorych z RRMS w specyficznym określonej populacji. Rekomendowane jest zaprzestanie leczenia FIN w poniższych sytuacjach: (1) brak co najmniej 50% redukcji średniej rocznej częstości rzutów po dwóch latach leczenia w porównaniu do początkowej liczby rzutów choroby; (2) wynik powyżej 5 punktów w skali EDSS.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Fingolimod w zalecanej dawce jest leczeniem droższym niż octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b, jednakże CADTH uznaje konieczność dostępu do dodatkowych opcji leczenia w grupie chorych na MS.</p> <p>CADTH uznaje ciągłe stosowanie kosztownego leczenia za nieuzasadnione w przypadku braku istotnej utrzymującej się korzyści klinicznej.</p> <p>Na podstawie przeglądu badań klinicznych, CADTH uznaje, że obniżona cena FIN, zbliżona do ceny interferonu zwiększa prawdopodobieństwo pozytywnej rekomendacji FIN przy mniej restrykcyjnych kryteriach.</p>
PBAC 2011 (Australia)	Chorzy na RRMS, u których wystąpiło 2 lub więcej rzutów choroby powodujących niesprawność w ciągu 2 poprzednich lat.	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. PBAC rekomenduje FIN u chorych na RRMS, u których wystąpiło 2 lub więcej rzutów choroby powodujących niesprawność w ciągu 2 poprzednich lat.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Fingolimod uznano za skuteczniejszą opcję terapeutyczną oraz o porównywalnym profilu bezpieczeństwa względem IFN beta-1a i.m. W analizie uzupełniającej przewagę stwierdzono również w porównaniu z IFN beta-1b oraz octanem glatirameru. W porównaniu FIN z NAT nie stwierdzono jednoznacznie czy natalizumab jest terapią nie gorszą od fingolimodu, założono jednak, że skuteczność jest porównywalna.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie		
Austria	TAK		
Belgia	NIE		
Bułgaria	TAK		
Chorwacja	TAK		
Cypr	TAK		
Czechy	TAK		
Dania	TAK		
Estonia	TAK		
Finlandia	TAK		
Francja	TAK		
Grecja	TAK		
Hiszpania	TAK		
Holandia	TAK		
Irlandia	TAK		
Islandia	NIE		
Liechtenstein	TAK		
Litwa	TAK		
Luksemburg	TAK		
Łotwa	TAK		
Malta	NIE		
Niemcy	TAK		
Norwegia	TAK		
Portugalia	TAK		
Rumunia	TAK		
Słowacja	TAK		
Słowenia	TAK		
Szwajcaria	TAK		
Szwecja	TAK		
Węgry	TAK		
Wielka Brytania	TAK		
Włochy	TAK		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Gilenya (fingolimod) jest dostępny w 28 UE i EFTA (na 31 wskazanych).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

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 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Gilenya, Fingolimodum, kapsułki twarde, 0,5 mg, 28, kaps. EAN: 5909990856480

stosowanego w ramach programu lekowego: „B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

Problem zdrowotny

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).

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 SM w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób.

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.

Alternatywne technologie medyczne

W ramach programu lekowego B.29 finansowanych jest obecnie siedem substancji czynnych: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octanem glatirameru, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz alemtuzumab. Jednocześnie przedstawiono jedynie analizy porównujące fingolimod z interferonem beta-1a. Należy zauważyć, iż program lekowy B.29 nie precyzuje linii leczenia w jakiej należy stosować ww. substancje. Ponadto, zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej technologii w pierwszej kolejności powinna być aktualna praktyka medyczna. W tym kontekście interferon beta-1a nie może stanowić jedyne komparatora w przedstawianych analizach.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie określonych punktów końcowych, takich jak: rzuty choroby, roczna częstość rzutów (ARR, ang. annual relapse rate), progresja choroby, ocena w skali EDSS, zmiany w obrazie MRI, profil bezpieczeństwa.

Różnica w rocznej częstości występowania rzutów była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej jedynie [redacted] (0,20-0,25 vs. 0,51), natomiast dla [redacted] nie odnotowano różnic (0,23 vs. 0,30). Oszacowana liczba nowych lub nowopowiększonych ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w grupie FIN była niższa niż w grupie IFN beta-1a i.m., jednak różnice między grupami były istotne statystycznie tylko [redacted] (1,87 vs. 5,24). Redukcja objętości mózgu po 12 tygodniach obserwacji była mniejsza w grupie FIN względem IFN, ale istotność statystyczną na korzyść badanej interwencji odnotowano tylko [redacted] (grupa 2a i 2b).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu TRANSFORMS zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie kontrolnej, niż w grupie badanej (86,0% vs. 91,6%). ZN takie jak: ból mięśni, ból stawów, objawy grypopodobne i gorączka występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej FIN. Wzrost aktywności ALAT występował istotnie statystycznie częściej w grupie badanej, niż w grupie kontrolnej (6,5% vs. 1,9%). Dla częstości występowania pozostałych ZN, w tym ciężkich ZN ogółem nie odnotowano różnic między grupami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[REDACTED]

W dniu 15.07.2019 r. wnioskodawca przekazał aktualizację analiz, w której nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z obwieszczenia MZ, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać leki stosowane w programach lekowych. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem ewentualnych RSS, ale także wyników przetargów przeprowadzanych przez świadczeniodawców. Warto wspomnieć, że NFZ stosuje zachęty finansowe mające skłonić świadczeniodawców do negocjacji niższych cen leków stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii. Ponadto wnioskodawca nie przekazał modelu elektronicznego pozwalającego powtórzyć zaktualizowane oszacowania.

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Trzech ekspertów zgłosiło uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego dotyczyły one: całego programu lekowego, monitorowania skuteczności leczenia oraz kryteriów kwalifikacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji pozytywnych i 1 rekomendację negatywną. NCPE 2011 (Irlandia) wydało negatywną rekomendację finansowania FIN ze względu na wnioskowaną cenę.

² 139 953 zł/QALY

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ocena wniosku niemożliwa w ww. zakresie.

AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Założono, że wszystkie możliwe technologie lekowe dostępne w aktualnym programie lekowym B.29 charakteryzują się tą samą skutecznością, jednak nie przedstawiono badań potwierdzających to założenie. W ramach programu lekowego B.29 finansowanych jest obecnie siedem substancji czynnych: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octanem glatirameru, peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, teryflunomid oraz alemtuzumab. Jednocześnie jako komparator wskazano jedynie interferon beta-1a. Należy zauważyć, iż program lekowy B.29 nie precyzuje linii leczenia w jakiej należy stosować ww. substancje. Ponadto, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej technologii w pierwszej kolejności powinna być aktualna praktyka medyczna. W tym kontekście interferon beta-1a nie może stanowić jedynego komparatora w przedstawianych analizach. Brak porównań z innymi komparatorami uniemożliwia merytoryczną oceną zaproponowanych zmian. Wnioskodawca nie przedstawił również pozostałych analiz porównujących fingolimod z innymi komparatorami (§ 1-8 Rozporządzenia).

Model do analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 oraz § 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Mimo aktualizacji przekazany model elektroniczny działa w sposób nieefektywny i niestabilny, co utrudnia weryfikację. Model nie jest ponadto kompatybilny z wcześniejszymi wersjami programu MS Excel. Ponadto wnioskodawca nie przekazał modelu elektronicznego pozwalającego powtórzyć oszacowania zaktualizowane w dniu 15.07.2019 r.

Przedstawione analizy nie są wystarczające do oceny zaproponowanych, szerokich zmian w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym w Polsce.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy nie omówiono w sposób wyczerpujący i kompleksowy wszystkich aspektów związanych

Zaproponowane zmiany są na tyle istotne dla dalszego leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, że wymagana jest pogłębiona analiza tego zagadnienia. W opinii wnioskodawcy akceptacja nowego programu „nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych” oraz „nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podania leku” z czym nie sposób się zgodzić wobec ograniczonych zasobów kadrowych i finansowych.

Przedstawione analizy nie są wystarczające do oceny zaproponowanych, szerokich zmian w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Cohen 2010	Cohen J., et al.: Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis, <i>N Engl J Med</i> 2010, 362: 402-415
Cohen 2013	Cohen J., et al.: Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS, <i>J Neurol</i> 2013, 260: 2023-2032
Cree B 2017	Cree B., et al.: Confirmed Disability Improvement in Patients Treated With Fingolimod in Phase 3 and Extension Trial Programmes for up to 96 Months, 7th JointECTRIMS-ACRIMS Meeting, 25-28 October 2017, Poster session: P672
Havrdova 2011	Havrdova E., et al.: 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)
Khatri 2014	Khatri B.O., et al.: Effect of prior treatment status and reasons for discontinuation on the efficacy and safety of fingolimod vs. interferon β -1a intramuscular: Subgroup analyses of the Trial Assessing Injectable Interferon vs. Fingolimod Oral in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2014, 3: 355-363

Wytyczne kliniczne

AAN 2019	AAN, American Academy of Neurology, Practice Guideline: Disease-modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis, 2018, 1-8
ABN 2015	ABN, Association of British Neurologists, Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis, <i>Pract Neurol</i> 2015; 15: 273-279
CADTH 2013	CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, 2013, CADTH Therapeutic Review Vol.1: (2c), 1-22
CMSWG 2013	CMSWG, Canadian Multiple Sclerosis Working Group, Treatment Optimization in MS: Canadian MS Working Group Updated Recommendations, <i>Can J Neurol Sci</i> 2013; 40: 307-323
ECTRIMS/EAN 2018	ECTRIMS/EAN, European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis/ European Academy of Neurology, ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, <i>Multiple Sclerosis Journal</i> 2018, 1-25
NHS 2017	NHS, National Health Service England, Recommendations for an NHS England algorithm to use disease-modifying drugs to treat multiple sclerosis, August 2017, 1-18
NICE 2018	NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, Disease-modifying therapies multiple for multiple sclerosis, NICE 2018, 1-10
PTN 2016	Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A. i in., Leczenie stwardnienia rozsianego - zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 2016; 12 (2)

Wytyczne refundacyjne

AWNSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation – 3516: Fingolimod (Gilenya®) 0,5 mg hard capsules, 2016
CDATH 2011	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Final Recommendation.Fingolimod (Gilenya®), CDEC 2011, 1-6
HAS 2016, 2011	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis 25 mai 2016. Gilenya 0,5 mg, gélule, plaquettes thermoformées unidoses perforées B/7 (CIP: 3400941778537), 2016, 1-41 Haute Autorité de Santé, Transparency committee opinion. Gilenya 0,5 mg, hard capsules, perforated unit dose blister packs B/7 (CIP code: 417 785-3), 2011, 1-14
IMDH 2014	Isle of Man Department of Health, Gilenya® (fingolimod), Recommendation 06/13, 2014, 1-10
NHS 2013	National Health Service Hertfordshire Medicines Management Committee, Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis, 2013, 1
NICE 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence, Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 254, 2012, 1-53
SMC 2015, 2014, 2012	Scottish Medicines Consortium, Fingolimod, 0,5 mg, hard capsules (Gilenya®), SMC No. (992/14), 2014, 1-11 Scottish Medicines Consortium, Fingolimod, 0,5 mg, hard capsules (Gilenya®), SMC No. (1038/15), 2015, 1-11 Scottish Medicines Consortium, Resubmission. Fingolimod (as hydrochloride), 0.5mg hard capsules (Gilenya®). SMC No. (763/12), 2012, 1-12
PBAC 2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Fingolimod, capsule, 0,5 mg, Gilenya®, March 2011, 1-8
NCPE 2011	http://www.ncpe.ie/drugs/fingolimod-gilenya-4/ (Data dostępu: 01.07.2019 r.)
CEM-Cat 2011	Multiple sclerosis: current treatment algorithms, Jordi Ri'o, Manuel Comabella and Xavier Montalban; <i>Current Opinion in Neurology</i> 2011, 24:230–237

INNE

Raport**OT.4351.37.2017****Obwieszczenie****MZ z 27.06.19 r.**

Wniosek o objęcie refundacją leku Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”

Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2019-07-01

15. Załączniki

- Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Załącznik 2. Aktualny program lekowy B.29
- Załącznik 3. Aktualny program lekowy B.46