



Rekomendacja nr 82/2014

z dnia 24 marca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Orencia
(abatcept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg,
4 ampułkostrzykawki, Orencia (abatcept), roztwór do wstrzykiwań,
250 mg, 1 fiolka+strzykawka, stosowanego w ramach programu
lekowego - leczenie abatceptem reumatoidalnego zapalenia
stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orencia (abatcept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawki, EAN 5909991004637; Orencia (abatcept), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, EAN 5909990042296 do stosowania w ramach programu lekowego - leczenie abatceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Orencia (abatcept), w ramach programu lekowego: leczenie abatceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Prezes Agencji uznaje za wskazane dodanie wnioskowanej substancji czynnej Orencia (abatcept), do obecnie funkcjonującego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie, w ramach wspólnej nowej grupy limitowej dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w reumatologii.

Prezes Agencji uznaje za zasadne uwagi zgłoszone do wnioskowanego programu lekowego dotyczące zwiększenia elastyczności momentu włączenia terapii biologicznej.

Nie ma uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abatceptu. Podobnie jak w przypadku pozostałych leków biologicznych zasadne jest jego włączenie do istniejącego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego



idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” obejmującego także inne leki biologiczne.

Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach.

Wobec zbliżonej efektywności klinicznej, pomimo odrębnych mechanizmów działania, zasadne jest utworzenie wspólnej grupy limitowej dla leków biologicznych stosowanych w reumatologii.

Prezes Agencji akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dla obu wskazań. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka pozwala na utrzymanie kosztów refundacji na poziomie porównywalnym z innymi lekami o podobnej skuteczności.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Orencia (abatacept) 125 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 ampułko-strzykawkę, EAN: 5909991004637; Orencia (abatacept) 250 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka+strzykawka, EAN: 5909990042296; w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, wnosi o utworzenie nowej grupy limitowej, z deklarowanym poziomem odpłatności bezpłatnym oraz zaproponował cenę zbytu netto dla Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawkę w wysokości

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, która może prowadzić do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Do głównych objawów klinicznych należy ból, obrzęk a także ograniczenie ruchomości. Z kolei młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to heterogenna grupa zapaleń stawów trwających ponad 6 tygodni, które pojawiają się przed 16 r.ż. MIZS ma różnorodny obraz kliniczny, przebieg oraz istotne odrębności w porównaniu z RZS.

Częstość występowania RZS w populacji ogólnej wynosi 0,3-1,5%, jednak bardzo często przyjmuje się chorobowość na poziomie 1,0%. Obserwuje się większą zachorowalność kobiet w stosunku do mężczyzn (3:1). Najwięcej osób choruje w wieku 40-50 lat, choć częstość występowania choroby zwiększa się z wiekiem (do około 80 r.ż.). Natomiast MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci w każdym wieku i dotyczy 80–100 zachorowań/100000 dzieci. Wg danych NFZ rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań/100 000 dzieci. Inne źródła podają, że w Polsce roczna zachorowalność jest na poziomie 2,6-20 zachorowań /100 000 całej populacji, natomiast chorobowość na 65-400/100 000 populacji.

Etiologia choroby nie jest poznana. W rozwoju choroby odgrywają rolę czynniki środowiskowe (np. zakażenia bakteryjne, wirusowe i mykoplazmatyczne), genetyczne oraz zaburzenia immunologiczne.

Przebieg ma charakter przewlekły i postępujący, z okresami remisji i zaostrzeń. U pacjentów, u których RZS ma agresywny przebieg, zmiany zapalne mogą obejmować także stawy duże, jak np. staw kolanowy, biodrowy, barkowy, czy stawy kręgosłupa) lub też inne narządy i układy. Obraz MIZS także jest niejednorodny, przebiega z okresami zaostrzeń i remisji, które są znamienne dla danej postaci klinicznej (m.in. postać układowa, skąpostawowa lub wielostawowa). Bardzo istotna jest wczesna diagnoza oraz natychmiastowe rozpoczęcie terapii, ponieważ zwiększają one

prawdopodobieństwo zachowania sprawności narządu ruchu, a także zmniejszając ryzyko zaawansowanych zmian prowadzących do inwalidztwa.

Celem leczenia jest minimalizacja lub eliminacja klinicznych objawów choroby, zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian radiologicznych w stawach, zapobieganie niepełnosprawności oraz przywrócenie prawidłowej aktywności życiowej i zdolności do pracy. Cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, a najpóźniej 6 miesięcy. Leczenie pacjentów jest kompleksowe, składa się na nie m.in. farmakoterapia oraz rehabilitacja. W praktyce klinicznej stosowane są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (m.in. metotreksat MTX, leflunomid LEF, sulfasalazyna SSZ) oraz biologiczne m.in. z grupy inhibitorów TNF- α (certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, adalimumab) lub abatacept, rytuksymab czy tocilizumab o innych mechanizmach działania. Leki biologiczne zalecane są w dużej aktywności choroby po nieuzyskaniu poprawy po leczeniu syntetycznymi LMPCh lub również wtedy, gdy występuje nawrót choroby trudny do opanowania. Biologiczne LMPCh stosowane są w monoterapii, a także dołączane do dotychczas podawanych LMPCh, zwłaszcza MTX. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) podawane są w leczeniu objawowym, redukując ból i zapalenie. Duże zastosowanie mają glikokortykosteroidy (GKS), od wlewów dożylnych w postaci uogólnionej choroby, poprzez leczenie doustne do leczenia dostawowego i okołostawowego. Przebieg choroby jest zmienny i różni się dla indywidualnego pacjenta, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący z komórek prezentujących antygen, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Główna droga kostymulacji obejmuje połączenie cząsteczek CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen z receptorem CD28 na limfocytach T. Abatacept wybiórczo hamuje tę drogę kostymulacji, poprzez specyficzne wiązanie z CD80 i CD86.

Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.

Badania in vitro wykonane na modelach zwierzęcych wykazały, że abatacept moduluje zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną i zapalną. In vitro, abatacept osłabia aktywację ludzkich limfocytów T, określaną jako zmniejszenie szybkości proliferacji i wytwarzania cytokiny.

Orencia do podawania dożylnego (i.v.) (Orencia, roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiołka+strzykawka, kod EAN 5909990042296) jest zarejestrowana do stosowania w:

-reumatoidalnym zapaleniu stawów, w skojarzeniu z metotreksatem, w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu (MTX) lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).

-postaci wielostawowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w skojarzeniu

z metotreksatem, w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów - MIZS - u pacjentów pediatrycznych w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na inne leki DMARDs, w tym co najmniej jednego inhibitora TNF.

Podawanie podskórne (s.c.) Orencii (Orencia, roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909991004637) przewidziane jest w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą

odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatu (MTX) lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF).

Orencia nie posiada statusu leku sierocego, jednak jest stosowana w leczeniu choroby rzadkiej – od średniej do aktywnej wielostawowej postaci MIZS.

Cele wnioskowanego programu lekowego „Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) obejmują:

- 1) indukcję i utrzymanie remisji lub alternatywnie niskiej aktywności choroby w RZS i MIZS,
- 2) ograniczenie niepełnosprawności chorych,
- 3) poprawę jakości życia chorych i umożliwienie pacjentom zachowanie pełnej aktywności życiowej, w tym zawodowej,
- 4) zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych,
- 5) zmniejszenie kosztów społeczno-ekonomicznych związanych z aktywną chorobą,
- 6) dostosowywanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów poprzez możliwość zmiany drogi podania leku (do decyzji lekarza i pacjenta).

Do programu kwalifikuje się:

1. pacjentów z RZS i MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby;
2. pacjentów z RZS i MIZS o agresywnym przebiegu choroby;
3. pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 1 - 2 postaciami RZS lub MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS: z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych); z układową postacią MIZS z dominującymi objawami układowymi; z zapaleniem błony naczyniowej oka; z RZS powikłanym krieglobulinemią; amyloidozą, zapaleniem naczyń; z MIZS o postaci skąpostawowej rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy.

Zasady kwalifikacji do leczenia w programie:

1. RZS: - W ramach programu u pacjentów chorych na RZS abatacept może być zastosowany jako leczenie pierwszoliniowe; - W ramach programu u pacjentów chorych na RZS abatacept może być zastosowany jako leczenie kolejnej linii pod warunkiem, że nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia.
2. MIZS: Pacjenci z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia abataceptem stanowiącym leczenie drugiej linii. Leczeniem abataceptem mogą zostać objęci pacjenci z MIZS w wieku 6 lat i powyżej.

Treść uzgodnionego programu lekowego obejmującego finansowanie abataceptu we wskazaniu RZS oraz MIZS nie odbiega od treści już obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” w zakresie kryteriów kwalifikacji, monitorowania leczenia oraz zakończenia udziału w PL (za wyjątkiem MIZS - w przypadku ABA druga linia leczenia biologicznego). W ramach istniejącego programu lekowego finansowane są technologie takie jak: adalimumab, etanercept (w RZS i MIZS) oraz infliksimab, golimumab, rytuksymab (w RZS).

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, że odpowiednimi komparatorami dla technologii wnioskowanej we wskazaniu RZS są leki biologiczne: inhibitory TNF (infliksimab - IFX, etanercept - ETA, adalimumab - ADA, golimumab - GOL, certolizumab - CER), jak również tocilizumab (TOC) oraz rytuksymab (RTX). Stosowanie rytuksymabu powinno być ograniczone do II i kolejnych linii leczenia biologicznego, a pozostałe leki mogą być stosowane zarówno w I jak i w II linii leczenia biologicznego RZS. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków

refundowanych, wszystkie wymienione leki biologiczne są finansowane w ramach obecnie funkcjonujących programów lekowych dla RZS.

Odnośnie wskazania MIZS, rekomendowanymi przez wytyczne praktyki klinicznej i ekspertów lekami biologicznymi dostępnymi w Polsce są adalimumab i etanercept. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, leki te są finansowane w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego dla MIZS.

Wszystkie wymienione powyżej leki biologiczne zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, z wyjątkiem golimumabu, który został uwzględniony jako komparator dla abataceptu tylko na poziomie analizy klinicznej.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abataceptu (ABA) względem innych technologii opcjonalnych w terapii RZS oraz MIZS o przebiegu agresywnym. Wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych. Do analizy włączono łącznie 7 badań pierwotnych porównujących ABA względem PLC, 2 badania porównujące ABA z aktywnym leczeniem ABA vs IFX (ATTEST) oraz z ADA (AMPLE) oraz jedno 3 fazowe badanie przeprowadzone w populacji nieletnich pacjentów cierpiących na MIZS.

W przypadku weryfikowanej analizy klinicznej zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

Przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez PLC metodą Bucher'a. Badania włączone do porównania pośredniego są podobne w zakresie konstrukcji i metodyki: są badaniami randomizowanymi, z podwójnym zaślepieniem, z hipotezą typu superiority, wszystkie oceniały skuteczność leczenia w przybliżonym okresie obserwacji. Różnice pojawiają się jednak w zakresie włączonej populacji: różne kryteria włączenia i wykluczenia z badania (zwłaszcza w kontekście stosowanej wcześniej terapii standardowej), różna liczebność włączanych pacjentów, różna charakterystyka wyjściowa pacjentów (czas trwania choroby, rodzaj wcześniejszej terapii). Jakość badań została oceniona na średnią i wysoką (2-5 pkt w skali Jadad).

We wszystkich badaniach RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno ABA, jak i ADA, GOL, ETA, TOC, CER lub RTX, zastosowanie leku biologicznego wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do PLC, w zakresie: odsetka odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70, remisji wg kryteriów EULAR oraz funkcjonowania pacjentów oraz jakości życia.

Ryzyko wystąpienia dobrej odpowiedzi wg EULAR w badaniu ATTEST oraz badaniu Takeuchi 2012 było porównywalne pomiędzy grupą przyjmujących ABA vs grupa PLC. Punkt końcowy: uzyskanie wartości DAS28 odpowiadającej remisji (DAS28<2,6 pkt) oceniano w dwóch badaniach porównujących ABA względem PLC odsetki pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABA. Analiza ilościowa wyników wykazała, że terapia ABA/MTX zwiększała ok 6,8 krotnie możliwość wystąpienia remisji w porównaniu do grupy PLC/MTX.

Porównanie bezpośrednie ABA z aktywnym leczeniem (IFX i ADA) w pierwszej linii leczenia biologicznego wykazało, że terapie charakteryzowały się porównywalną skutecznością za wyjątkiem 52 tygodnia obserwacji, gdzie ABA był skuteczniejszy od IFX w zakresie uzyskania odpowiedzi ACR20. Podobnie w przypadku porównania pośredniego ABA vs ADA nie wykazano is. różnic między wartością odpowiedzi ACR dla ABA względem ADA oraz IFX.

Porównanie pośrednie ABA względem technologii opcjonalnych stosowanych w pierwszej linii leczenia wykazało:

- porównywalną skuteczność ABA vs ADA, GOL, IFX oraz ETA w zakresie odpowiedzi ACR20, 50, ACR70;

- brak różnic pomiędzy ABA a TOC dla punktów końcowych odpowiedzi wg ACR (ACR20, ACR50 i ACR70);
- w 12-tygodniowej obserwacji ABA jest istotnie statystycznie mniej skuteczny niż CER w zakresie odpowiedzi na ACR20, ACR50, natomiast w półrocznym i rocznym okresie obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ABA vs CER, w zakresie takich odpowiedzi ACR70.

Wyniki badania ATTEIN przeprowadzonego w populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia biologicznego wskazują, iż terapia ABA łącznie z MTX w porównaniu do PLC z MTX wiązała się istotnym statystycznie wyższym ryzykiem uzyskania 20, 50 oraz 70% odpowiedzi na leczenie mierzonej wg kryteriów ACR w 12 oraz 24 tygodniu. U pacjentów stosujących ABA ok. 2,5-krotnie częściej dochodziło do osiągnięcia ACR20 w porównaniu do grupy przyjmującej PLC. Natomiast w przypadku ACR50 oraz ACR70 częstość osiągania odpowiedzi wzrastała odpowiednio: ACR50 około 3-5 krotnie, ACR70 7-8 krotnie. W przypadku ABA w 24 tygodniu. odsetek pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższy wśród pacjentów przyjmujących ABA z MTX w porównaniu do grupy PLC/MTX. Niską aktywność choroby raportowano u 17% pacjentów (3,1% w grupie PLC). Terapia ABA/MTX zwiększała ok 6-krotnie możliwość uzyskania DAS28 <3,2 w porównaniu do grupy PLC/MTX. Podobnie dla technologii opcjonalnych obserwowano wyższy odsetek pacjentów osiagających remisję oraz niską aktywność choroby.

Odnosnie drugiej linii leczenia biologicznego wyniki porównania pośredniego pomiędzy ABA a technologiami opcjonalnymi – RTX, CER, TOC, GOL nie wykazały statystycznie istotnej różnicy na korzyść którejkolwiek technologii, w kontekście osiągnięcia kryteriów poprawy stanu zdrowia – na podstawie parametru ACR20, ACR50, ACR70 za wyjątkiem porównania z TOC, gdzie w 12 tygodniu wykazano większą skuteczność ABA odnośnie uzyskania ACR70.

Wnioskowanie na temat skuteczności ABA w populacji pacjentów chorych na MIZS przeprowadzono na podstawie 1 badania. We wstępnej, niekontrolowanej fazie badania w populacji ogólnej odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 uzyskało odpowiednio: 65%, 50%, 28% i 13% pacjentów. Nieaktywną chorobę raportowano u 24 pacjentów (13%). W populacji pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa odpowiedź ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 i ACR Pedi 90 uzyskało odpowiednio 39%, 25%, 11%, 2% pacjentów.

Po 6 miesiącach randomizowanej, zaślepionej fazy leczenia lub do czasu zaostrzenia choroby w przypadku pacjentów, którzy nie ukończyli tego etapu badania, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 30% poprawę w grupie leczonych abataceptem oraz w grupie przyjmującej placebo był porównywalny. W populacji ogólnej, w 6 miesięcznej obserwacji zaobserwowano istotnie większą skuteczność ABA w porównaniu z PLC w zakresie takich punktów końcowych, jak: ACR Pedi 50, ACR Pedi 70, ACR Pedi 90, odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną, odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby.

Dodatkowe informacje odnośnie efektywności klinicznej

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ABA włączono III fazowe badanie ALLOW. Podczas fazy pierwszej - inicjacji, *open-label* trwającej 12 tygodni wszyscy pacjenci otrzymali: jednorazowo dożylną dawkę nasycającą ABA, a następnie dawkę podskórną 125 mg tygodniowo. Do drugiej fazy podwójnie zaślepionej trwającej następnie 12 tygodni włączono pacjentów z fazy pierwszej, którzy odpowiedzieli na leczenie. Pacjentów randomizowano do grupy ABA (sc 125 mg raz na tydzień) oraz do grupy PLC. Trzecia faza, 12-tygodniowa miała charakter otwarty. Pacjenci otrzymujący uprzednio ABA kontynuowali leczenie, natomiast pacjenci przyjmujący uprzednio PLC zaczęli terapię ABA.

Odnosnie odpowiedzi DAS28 wyrażonej średnią zmianą tego wskaźnika względem wartości wyjściowej wykazano, iż u pacjentów otrzymujących aktywne leczenie w fazie I oraz w trakcie fazy II istotną statystycznie wyższą redukcję wartości DAS28 w porównaniu do wartości wyjściowej z dnia 0 badania. Podobnie różnice wystąpiły u pacjentów przyjmujących ABA przez kolejne III fazy badania względem pacjentów z fazy III (grupa PLC otrzymała aktywne leczenie).

Odnośnie oceny funkcjonowania pacjentów z RZS nie wykazano różnicy wartości HAQ – DI między fazami badania, jak też między grupą pacjentów aktywnie leczonych lub stosujących PLC w fazie randomizowanej.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z włączonych badań dla ABA można stwierdzić, iż oceniana technologia jest względnie bezpieczną terapią. Odnośnie populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii LMPCh, nie wykazano różnic między ABA a PLC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zgonów, zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem (16-18 tydzień); w tym poważnych zdarzeń związanych z leczeniem; zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia; poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia (okres obserwacji 16-24 tygodnie). Natomiast u pacjentów przyjmujących ABA statystycznie istotnie wrosła ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 52 tygodni, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Podobnie ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (okres obserwacji 52 tygodnie) było 0,5 krotnie wyższe u pacjentów przyjmujących ABA/MTX.

Terapia ABA vs PLC, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii biologicznej (badanie ATTEIN) nie wiązała się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia, infekcji i poważnych infekcji, zgonów.

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach były zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym zapalenie tchawicy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła), zakażenie dróg moczowych, zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczka, opryszczka wargowa oraz półpasiec), katar, zapalenie płuc, grypa, leukopenia, - ból głowy, zawroty głowy, parestezje, zapalenie spojówek, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy, podwyższenie ciśnienia tętniczego – kaszel, ból brzucha, biegunka, nudności, dyspepsja, owrzodzenia jamy ustnej,

aftowe zapalenie jamy ustnej, wymioty, - nieprawidłowy wynik badań czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz), wysypka (w tym zapalenie skóry), łysienie, świąd, - bóle kończyn, zmęczenie, osłabienie.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Orencia (abatacept) odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem poważnych infekcji spowodowanych stosowaniem preparatu. W lutym 2014 r. EMA z powodu wystąpienia 8 spontanicznych przypadków obrzęku naczynioruchowego zaleciła podmiotowi odpowiedzialnemu umieszczenie w następnym dokumencie PSUR informacji na temat związku przyczynowo-skutkowego oraz częstości występowania obrzęku naczynioruchowego u pacjentów stosujących ABA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka obejmuje [redacted] przez świadczeniodawcę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego abatacept (Orencia) w ramach programu lekowego, w I i II linii leczenia RZS oraz w II linii leczenia MIZS. Wnioskodawca przeprowadził [redacted] (związane z: zakupem leków, podaniem leków, kwalifikacją pacjentów do programu lekowego, monitorowaniem leczenia w programie lekowym) z właściwymi dla niej komparatorami – [redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki z uwagi na brak współpłacenia pacjentów są tożsame z wynikami dla perspektywy wspólnej, w [redacted]

We wskazaniu RZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie, [redacted] Terapia podskórna i dożylna abataceptem okazała się być [redacted] Terapia abataceptem stosowanym podskórnie okazała się również [redacted], oraz od [redacted]. Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zmienia wniosku o odnośnie opłacalności abataceptu dla populacji z RZS. Cena progowa z analizy podstawowej dla produktu leczniczego abatacept jedynie w przypadku porównania z [redacted] była [redacted] od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto. Cena progowa, wyznaczana względem wartości CUR była [redacted] od ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę dla porównania z [redacted] oraz, jedynie w przypadku abataceptu podawanego podskórnie, dla porównania z [redacted]

We wskazaniu MIZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku od 4 do 18 r.ż., [redacted] Natomiast, koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie u pacjentów w wieku > 13 lat, [redacted] Terapia dożylna abataceptem okazała się być [redacted] Jednocześnie wyniki analizy wskazują, że terapia abataceptem jest [redacted] od terapii [redacted] Wyniki wariantu jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniającego [redacted] oraz wariantu minimalnego wielokierunkowej analizy [redacted]

wrażliwości zmieniają wnioskowanie odnośnie opłacalności abataceptu, w tych wariantach abatacept jest [REDAKTOWANE]. Cena progowa, w analizie podstawowej oraz wyznaczana względem wartości CUR, była [REDAKTOWANE] od zaproponowanej przez wnioskodawcę ceny zbytu netto w przypadku dla porównania z [REDAKTOWANE] dla porównania z [REDAKTOWANE].

Z uwagi na drobne nieprawidłowości zidentyfikowane w obliczeniach wnioskodawcy oraz konieczność aktualizacji wysokości marży hurtowej i limitów refundacyjnych, podjęto decyzję o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z RZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [REDAKTOWANE], jak również [REDAKTOWANE] dla abataceptu podawanego podskórnie oraz tańsza od terapii [REDAKTOWANE] dla abataceptu podawanego podskórnie [REDAKTOWANE]. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z MIZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE].

Z uwagi na drobne nieprawidłowości zidentyfikowane w obliczeniach wnioskodawcy oraz konieczność aktualizacji wysokości marży hurtowej i limitów refundacyjnych przeprowadzono obliczenia własne. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę.

RZS w I i II linia leczenia

Cena zbytu netto zaproponowana przez wnioskodawcę dla produktu leczniczego abatacept podawanego dożylnie jest [REDAKTOWANE] jedynie od ceny progowej wyznaczonej względem [REDAKTOWANE], którą oszacowano na [REDAKTOWANE].

Natomiast cena zbytu netto zaproponowana przez wnioskodawcę dla abataceptu podawanego podskórnie jest [REDAKTOWANE] od ceny progowej w przypadku porównań z [REDAKTOWANE].

MIZS w II linii leczenia

Cena zbytu netto zaproponowana przez wnioskodawcę dla produktu leczniczego abatacept jest [REDAKTOWANE] niż cena progowa liczona względem [REDAKTOWANE] ([REDAKTOWANE]), oraz [REDAKTOWANE] od ceny progowej liczonej względem [REDAKTOWANE], którą określono na 1198,59 i 1252,07 odpowiednio dla populacji [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto dla Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawkę w wysokości [REDAKTOWANE] oraz Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiolka+strzykawka – [REDAKTOWANE].

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych, odnaleziono 1 analizę minimalizacji kosztów przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym dla populacji z RZS, której wyniki wskazują na oszczędności wynikające ze stosowania abataceptu podawanego podskórnie względem abataceptu podawanego dożylnie, certolizumabu, golimumabu oraz tocilizumabu. [REDAKTOWANE]. Wyniki analiz użyteczności kosztów wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, w I linii leczenia RZS, w porównaniu do LMPCh, infliksimabu oraz tocilizumabu. Przy czym, w dwóch analizach CUA dla populacji z RZS wykazano również przewagę adalimumabu nad etanereceptem i adalimumabem. Ponadto, analizy użyteczności kosztów wskazują również na niższą kosztową efektywność abataceptu, w II linii leczenia RZS, w porównaniu do rytuksymabu. Natomiast, wyniki analiz efektywności kosztów

wskazują na wyższą kosztową efektywność abataceptu, stosowanego w I linii leczenia pacjentów z RZS, w porównaniu do inhibitorów TNF oraz wyższą efektywność kosztową schematów leczenia polegających na podawaniu abataceptu w II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF, nad schematami uwzględniającymi podanie rytuksymabu. Oprócz tego, w analizie kosztów-konsekwencji wykazano przewagę abataceptu nad infliksimabem. Wszystkie analizy były przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, analizy były bardzo zróżnicowane pod względem przyjętego horyzontu czasowego (od 2-letniego do dożywotniego). Ponadto, zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla abataceptu we wskazaniu RZS. Wyniki badań włączonych do przeglądu pokazują, że abatacept może być uznany za kosztowo-efektywny, zwłaszcza w populacji pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią bądź nietolerancją inhibitorów TNF lub LMPCh. Dodatkowo, odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla populacji pacjentów z MIZS – analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów bezpośrednich. W przypadku analizy CEA, przeprowadzonej w 1-rocznym horyzoncie czasowym i z perspektywy społecznej, terapia abataceptem osiągnęła najniższy koszt za uzyskanie u pacjentów odpowiedzi na leczenie (ACR Pedi 30).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych abataceptu, w ramach programu lekowego, w I lub II linii leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów, u pacjentów dorosłych oraz w II linii leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci w wieku 6-18 lat.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty bezpośrednio medyczne różniące, obejmujące koszty leków oraz ich podania. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane z

W wyniku oceny wiarygodności analizy wnioskodawcy stwierdzono nie przystające do realiów założenia dotyczące aktualnego podziału rynku leków biologicznych oraz proporcji pacjentów w poszczególnych linii leczenia, co uzasadniano brakiem dostępu do odpowiednich danych.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące: koszty leków, koszty podania leków. W modelu wykorzystano przeciętny koszt 2-letniej terapii poszczególnymi lekami, który następnie przeliczono na przeciętny koszt miesięcznej terapii. Nie uwzględniono: kosztów kwalifikacji

do programu oraz monitorowania terapii (ponieważ: „identyczne dla wszystkich leków w PL”),
Koszty leków przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ, obowiązującego od 1 lipca 2013 r. Schematy dawkowania poszczególnych leków biologicznych przyjęto za funkcjonującymi programami lekowymi.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) dla RZS oszacowano na [redacted] na koniec pierwszego i [redacted] osoby na koniec drugiego roku; i dla MIZS [redacted] i [redacted] pacjentów w kolejnych dwóch latach szacowania w analizie.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, spowoduje [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego MIZS, spowoduje [redacted] dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

Autorzy analizy wnioskuje o [redacted] wpływie objęcia abataceptu refundacją na stan finansów płatnika publicznego. Wynika to zapewne z faktu wykazanego w analizie ekonomicznej, że koszty rocznej terapii abataceptem stanowią [redacted] kosztów terapii wszystkimi lekami biologicznymi, przewidzianymi w PL dla RZS i MIZS. W interpretacji wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego należy jednak mieć na uwadze także fakt możliwości istnienia instrumentów podziału ryzyka dla refundowanych technologii alternatywnych.

W dodatkowym wariantcie analizy zbadano założenie stosowania abataceptu w RZS tylko w formie iv. Upowszechnienie się tej formy podania abataceptu wiązałyby się z [redacted] publicznego w kwocie od [redacted] w I roku do [redacted] w II roku.

W związku ze zmianami w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, przeprowadzono obliczenia własne Agencji z wykorzystaniem dostarczonego modelu. Obniżenie wysokości limitu finansowania dla IFX istotnie wpłynęło na wyniki analizy wpływu na budżet, powodując zwiększenie inkrementalnych wydatków związanych z objęciem refundacją abataceptu we wskazaniu RZS. Płatnik publiczny będzie musiał wydać dodatkowo na leczenie biologiczne pacjentów z RZS od ok [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

W drugim wariantcie obliczeń własnych spróbowano skorygować w modelu wnioskodawcy stwierdzone w trakcie weryfikacji błędy – dotyczące schematu dawkowania IFX, wagi pacjentów z MIZS, udziału pacjentów w I i II linii, podziału rynku leków biologicznych w scenariuszu aktualnym i nowym. Wyniki obliczeń własnych wskazują, że objęcie refundacją leku abatacept, w ramach PL dedykowanego RZS, spowoduje [redacted] kosztów podmiotu

zobowiązane do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

[redacted]. W przypadku PL dedykowanego MIZS, objęcie refundacją leku abatacept, spowoduje, dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od ok. [redacted] w I roku do ok. [redacted] w II roku finansowania.

[redacted] Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach własnych Agencji, nie udało się uwzględnić faktu włączenia do opcji terapeutycznych w PL dla RZS nowego leku biologicznego – golimumabu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni wnieśli szereg uwag do projektu programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji (długości trwania terapii LMPCh, wymagana wartość DAS28), zasad monitorowania pacjentów z MIZS (oceniane wskaźniki, częstość monitorowania), przerywania terapii (kontynuowania terapii w okresie remisji), dawkowania leków LMPCh (bardziej elastyczne dawkowanie MTX i SSZ) i in. Jeden z ekspertów zauważa także, że w przypadku MIZS w postaci innej niż wielostawowa od 6 r.ż., abatacept będzie stosowany poza rejestracją.

Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii podkreślił w swojej opinii, że American College of Rheumatology, w wytycznych z 2013 roku: Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications wskazuje na możliwość stosowania abataceptu w układowej postaci MIZS u tych pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia tocilizumabem. Twierdzi także, iż: „Zastrzeżenia moje będą aktualne tylko w przypadku zatwierdzenia przez AOTM do leczenia tej postaci choroby tocilizumabu. W przypadku spełnienia tego warunku proponuję dokonać następującej zmiany: W pkt A kryteria kwalifikacji, 3. Do programu kwalifikuje się, 3) pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 1-2 postaciami RZS lub MIZC, b) układową postacią MIZS z dominującymi objawami układowymi

zamienić: „ocenianej przez lekarza na 5 i więcej w dziesięciostopniowej skali u których wystąpiło niepowodzenie leczenia tocilizumabem”.

W opinii Agencji, warta rozważenia jest kwestia określenia momentu włączenia terapii biologicznej u chorych z RZS. W obecnym programie lekowym, w przypadku RZS, okres oczekiwania na odpowiedź na leczenie 2 syntetycznymi LMPCh wynosi 6 m-cy każdym. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty po zastosowaniu pierwszej strategii leczenia syntetycznymi LMPCh można rozważyć wprowadzenie terapii biologicznej dopiero po 12 m-cach. Zalecenia EULAR z 2013 r., ACR z 2012 r. a także CRA z 2011 r. rekomendują krótszy okres stosowania syntetycznych LMPCh, po którym można wprowadzić terapię biologiczną. Wg EULAR, jeżeli brak adekwatnej odpowiedzi po 3-6 m-cach terapii optymalnymi dawkami MTX oraz jeżeli występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć włączenie leku biologicznego. Natomiast, gdy nie występują niekorzystne czynniki prognostyczne, należy rozważyć zmianę leczenia na strategię obejmującą inny syntetyczny LMPCh. Dodatkowo odpowiednie dawki MTX powinny być dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta - rekomendowane dawki wynoszą 20 – 30 mg raz w tyg. (EULAR 2013), a nie sztywno 30 mg na tydzień, jak jest w programie lekowym.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie analizy racjonalizacyjnej.

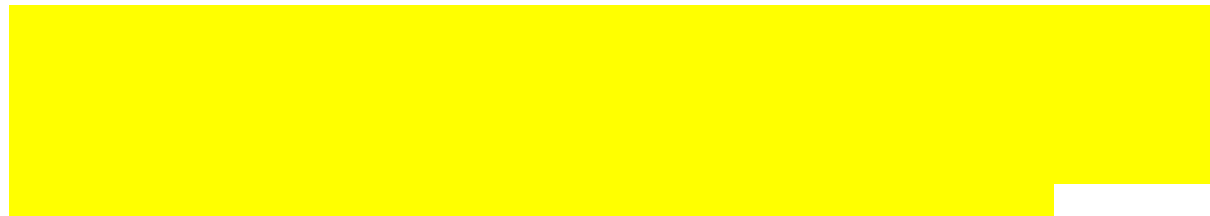
Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania ABA w RZS oraz MIZS. Według NICE oraz EULAR z 2013 r. ABA (w kombinacji z MTX) w leczeniu RZS jest zalecany w I linii leczenia biologicznego obok innych leków biologicznych, po nieskutecznej terapii syntetycznymi LMPCh. W przypadku leczenia MIZS, rekomendacje AHRQ z 2012 r. dotyczą stosowania ABA po niepowodzeniu terapii syntetycznymi LMPCh (MTX, SSZ), bez rozróżniania na poszczególne postaci choroby. W stanowiskach ACR oraz Zespołu Polskich Ekspertów z 2013 r. ABA jest zalecany jedynie w wybranych postaciach MIZS (postać wielostawowa oraz postać uogólniona z dominującymi objawami stawowymi). Ponadto American College of Rheumatology wskazuje na możliwość stosowania abataceptu w układowej postaci MIZS u tych pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia tocilizumabem.

Odnaleziono 16 rekomendacji refundacyjnych 6 instytucji dotyczących finansowania abataceptu w leczeniu RZS lub MIZS.

W przypadku RZS, odnaleziono 12 rekomendacji, większość z nich jest pozytywna, w kilku przypadkach z ograniczeniami dotyczącymi ceny lub koniecznych warunków szpitalnych (np. z powodu dużej toksyczności, PTAC 2009). Orencia posiada 5 pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania postaci dożylniej oraz 3 dotyczące postaci podskórnej. Są 3 aktualne zalecenia dotyczące stosowania ABA *i.v.* w podobny sposób jak innych inhibitorów TNF- α , czyli w I linii leczenia biologicznego (HAS 2012, CADTH 2010, PBAC 2007). SMC w 2013 r. zaleca ograniczone stosowanie ABA *i.v.* oraz *s.c.* w leczeniu aktywnego RZS, które powinno zostać potwierdzone dwukrotnym wynikiem DAS28 >5,1. Dodatkowo wydano 2 warunkowe rekomendacje dotyczące postaci podskórnej; jej koszt nie powinien przekraczać ceny postaci dożylniej. CED (Committee to Evaluate Drugs) nie rekomenduje finansowania ABA (*i.v.* oraz *s.c.*) z powodu dostępności wielu alternatywnych leków oraz braku dowodów o dodatkowych korzyściach terapeutycznych lub ekonomicznych w porównaniu do istniejących komparatorów. Jednakże po ustaleniach z producentem, nt. porozumień kosztowych Ministerstwo Zdrowia i Opieki Długoterminowej zdecydowało się finansować ABA w ramach Programu Wyjątkowego Dostępu.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące ABA *i.v.* w leczeniu aktywnego MIZS. CADTH 2009 r. rekomenduje ABA po nieadekwatnej odpowiedzi na ETA, leczenie inicjacyjne do 16 tyg. maksymalnie. Pozytywna rekomendacja SMC z 2011 r. (po negatywnej w 2010 r.) odnosi się do postaci wielostawowej MIZS zawiera jednak ograniczenia odnoszące się do stosowania ABA w specjalistycznych ośrodkach reumatologicznych. PBAC w 2011 r. wydał negatywną rekomendację z powodu nie wykazania wystarczającej skuteczności klinicznej względem ETA i ADA w I linii leczenia oraz niedoszacowanych kosztów administracyjnych wlewów ABA.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.01.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-275/BRB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampułkostrzykawki, EAN 5909991004637; Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, EAN 5909990042296 stosowanego w ramach programu lekowego - leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 93/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909991004637, we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08) oraz nr 94/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909990042296, we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909991004637, we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie oceny leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909990042296, we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08).
3. Wniosek o objęcie refundacją leku Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań 125 mg, 4 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909991004637 250 mg, 1 fiolka+strzykawka, kod EAN 5909990042296 w ramach programu lekowego: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10: M05, M06, M08). Analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS-4351-01/2014.