



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)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Orencia (abatacept), kod EAN 5909991004637, we wskazaniu: Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne dodatnie nowej substancji czynnej Orencia (abatacept), kod EAN 5909991004637 do programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Rada sugeruje utworzenie wspólnej nowej grupy limitowej dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Rada uznaje za zasadne uwagi do programu lekowego dotyczące zwiększenia elastyczności momentu włączenia terapii biologicznej. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dla obu wskazań.

Uzasadnienie

Umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem Rady nie ma jednak uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu. 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. Zdaniem Rady wobec zbliżonej efektywności klinicznej, pomimo odrębnych mechanizmów działania, zasadne jest utworzenie wspólnej grupy limitowej dla nowych leków biologicznych stosowanych w reumatologii.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7 stycznia 2014 r. znak: MZ-PLA-460-15149-275/BRB/14 (data wpływu do AOTM 7 stycznia 2014 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dla produktu leczniczego: Orencia (abatacept) 125 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 ampułko-strzykawkę, EAN: 5909991004637; Orencia (abatacept) 250 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka+strzykawkę, EAN: 5909990042296; w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Wnioskowana technologia była już dwukrotnie oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych; w 2008 i 2010 roku uzyskała negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej i negatywną rekomendację Prezesa AOTM z uwagi na brak przekonujących danych klinicznych oraz wysoki koszt stosowania.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Orencia (abatacept) 125 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 ampułko-strzykawkę, EAN: 5909991004637.

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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Abatacept (ABA) 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, że odpowiednimi komparatorami dla technologii wnioskowanej we wskazaniu RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), inhibitory TNF (infliksimab (IFX), etanercept (ETA), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), certolizumab (CER)), jak również tocilizumab (TCZ) oraz rytuksymab (RTX). Przy czym, LMPCh stosowane są w I linii leczenia (lub jako terapia skojarzona z metotreksatem (MTX) z lekami biologicznymi), stosowanie rytuksymabu powinno być ograniczone do II i kolejnych linii leczenia, a pozostałe leki mogą być stosowane zarówno w I jak i w II linii leczenia RZS. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, wszystkie wymienione leki są finansowane w ramach obecnie funkcjonujących programów lekowych dla RZS.

Odnosnie wskazania MIZS, rekomendowanymi przez wytyczne praktyki klinicznej i ekspertów technologiami dostępnymi w Polsce są LMPCh, adalimumab i etanercept. Przy czym, stosowanie LMPCh jest ograniczone do I linii leczenia oraz terapii skojarzonej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, leki te są finansowane w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego dla MIZS.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 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 (ATTAIN; ATTEST; ALLOW; AIM; ASSET; ASSURE; Takeuchi 2012),

Odnośnie wybranych punktów końcowych

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno ABA,

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 (ATTEST, Takeuchi 2012) porównujących ABA względem PLC; odsetki pacjentów z remisją choroby był istotnie wyższe 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

Wyniki badania ATTEIN przeprowadzonego w populacji pacjentów po wcześniejszy niepowodzeniu leczenia biologicznego wskazują, iż terapia ABA łącznie z MTX w porównaniu do PLC z MTX wiązała się i.s. 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 osiągnięcia 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 osiągających remisje oraz niską aktywność choroby.

Wnioskowanie na temat skuteczności ABA w populacji pacjentów chorych na MIZS przeprowadzona na podstawie 1 badania Ruperto 2008/2010. 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.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ABA włączono trójfazowe 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 (s.c. 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.

Oдноśnie 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 is. 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).

Oдноśnie 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.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił dowodów skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z włączonych badań dla ABA można stwierdzić, iż oceniana technologia jest względnie bezpieczną terapią. Oдноśnie 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 is. wrażliwość 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.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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] z właściwymi dla niej komparatorami – [redacted] w II linii leczenia MIZS, a także [redacted] w I linii leczenia RZS oraz, dodatkowo, z [redacted] w II linii leczenia RZS. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), której wyniki z uwagi na brak współpłacenia pacjentów są tożsame z wynikami dla perspektywy wspólnej, w [redacted] horyzoncie czasowym oraz z [redacted]

We wskazaniu RZS koszt całkowity terapii abataceptem podawanym dożylnie, [redacted], wyniósł odpowiednio [redacted] zaś dla formy podskórnej [redacted]. Terapia podskórna i dożylna abataceptem okazała się być [redacted] od terapii [redacted]. Terapia abataceptem stosowanym podskórnie okazała się również [redacted] od terapii [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]. Wyniki wariantu jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniającego [redacted] (A1) oraz wariantu minimalnego wielokierunkowej analizy wrażliwości zmieniają wnioskowanie o odnośnie opłacalności abataceptu, w tych wariantach abatacept jest [redacted]. Cena progowa, w analizie podstawowej oraz wyznaczana względem wartości CUR, była [redacted] od zaproponowanej

przez wnioskodawcę ceny zbytu netto w przypadku dla porównania z [REDAKTOWANE], a [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 wniosku z analizy podstawowej przedstawionej przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów z RZS, w dalszym ciągu terapia abataceptem w każdym z możliwych wariantów jest [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE], jak również [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE] dla abataceptu podawanego podskórnie oraz [REDAKTOWANE] od terapii [REDAKTOWANE] dla abataceptu podawanego podskórnie [REDAKTOWANE]. Wyniki obliczeń własnych Agencji nie zmieniają wniosku 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] i [REDAKTOWANE] od terapii [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 CUA 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 CUA wskazują również na niższą kosztową efektywność abataceptu, w II linii leczenia RZS, w porównaniu do rytuksymabu. Natomiast, wyniki analiz CEA 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).

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. Założono nową, oddzielną grupę limitową dla abataceptu, analogicznie do innych leków biologicznych finansowanych ze środków publicznych. Uwzględniono koszty bezpośrednio medyczne różniące, obejmujące koszty leków oraz ich podania. Wielkość populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane [REDAKTOWANE]

W wyniku oceny wiarygodności analizy wnioskodawcy stwierdzono nie przystające do realiów założenia dotyczące aktualnego podziału rynku leków biologicznych oraz proporcji pacjentów w poszczególnych liniach leczenia, co było spowodowane brakiem dostępu do odpowiednich danych. Ponadto zaniżono liczbę potencjalnych pacjentów, u których będzie stosowany i finansowany

wnioskowany lek poprzez założenie, iż pacjenci zakwalifikowani do programu przed włączeniem abataceptu do refundacji, nie będą mieli możliwości otrzymania go w II linii leczenia (RZS i MIZS), co jest nieuzasadnione. Niezależnie, stwierdzono błędy w ekstrakcji danych, pomyłki w parametrach wprowadzanych do modelu oraz niepotrzebną zawziętość i komplikację oraz błędy w opisach założeń.

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

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

Autorzy analizy wnioskuje o [REDAKTOWANE] wpływie objęcia abataceptu refundacją na stan finansów płatnika publicznego. Wynika to zapewne z faktu wykazanego w analizie ekonomicznej, że koszty rocznej terapii abataceptem stanowią [REDAKTOWANE] 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 wiązałoby się z [REDAKTOWANE]

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. [REDAKTOWANE]

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 [REDAKTOWANE] kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w kwocie od [REDAKTOWANE]

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

Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach własnych Agencji, nie udało się uwzględnić pacjentów włączonych przed horyzontem analizy, którzy mogliby być leczeni abataceptem w II linii RZS oraz MIZS, a także faktu włączenia do opcji terapeutycznych w PL dla RZS nowego leku biologicznego – golimumabu.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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 terapią 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).

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

W przypadku RZS, odnaleziono 12 rekomendacji, większość z nich jest pozytywnych, w kilku przypadkach z ograniczeniami dotyczącymi ceny lub koniecznych warunków szpitalnych (np. z powodu dużej toksyczności, PTAC 2009). Orenca 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 inh. 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 2 badaniami, czyli DAS28 >5,1. Dodatkowo wydano 2 warunkowe rekomendacje dotyczące postaci podskórnej; ich koszt nie powinien przekraczać ceny postaci dożylniej i.v. Warto wspomnieć, że 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. Natomiast pozytywna rekomendacja SMC z 2011 r. (po negatywnej w 2010 r.) odnosi się do postaci wielostawowej MIZS, choć zawiera 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 wlewno ABA.

Uwagi do zapisów programu lekowego

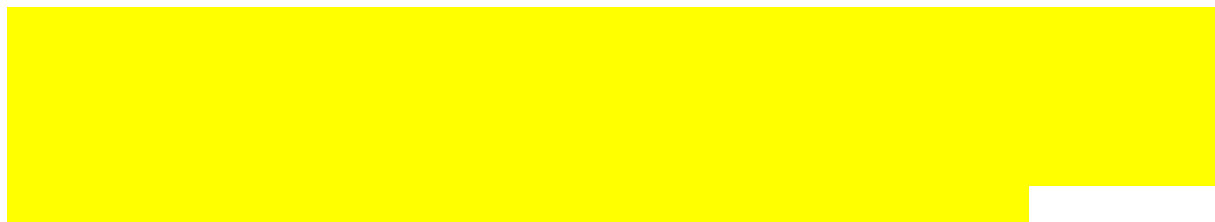
Eksperti kliniczni wnieśli szereg uwag do projektu programu lekowego w zakresie kryteriów kwalifikacji (długości trwania terapii LMPCh, wymagana wartość DAS28), zasad monitorowania pacjentów z MIZS (oceniane wskaźniki, częstość monitorowania), przerywania terapii (kontynuowania terapii w okresie remisji), 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.

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 mies. każdym. Jeżeli cel leczenia nie zostanie osiągnięty po zastosowaniu pierwszej strategii leczenia syntetycznymi LMPCh można rozważyć wprowadzenie

terapii biologicznej dopiero po 12 mies. 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 mies. 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, a rekomendowane dawki wynoszą 20–30 mg raz w tyg. (EULAR 2013), a nie sztywno 30 mg na tydz., jak jest w programie lekowym.

Na podstawie opinii wyżej wymienionych instytucji oraz uwag ekspertów zasadnym wydaje się wprowadzenie odpowiednich zmian polegających na skróceniu okresu leczenia klasycznymi LMPCh do 3 miesięcy lub wprowadzenie bardziej płynnego zakresu od 3 do 6 m-cy, a także indywidualizacja leczenia MTX.

Dodatkowe uwagi Rady



Wszyscy eksperci, którzy przedstawili swoją opinię (6/9 zapytanych), wypowiedziało się pozytywnie na temat zasadności finansowania abataceptu w ramach zaproponowanego programu lekowego, w tym konsultant krajowy w dz. reumatologii. Podkreśla się odmienny mechanizm działania abataceptu, pozwalający rozszerzyć możliwości terapeutyczne i zwiększyć indywidualizację leczenia. Dwóch ekspertów zwraca uwagę na wysokie koszty terapii abataceptem.

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

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-4351-01/2014, 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), 13 marca 2014.

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

1. Nie dotyczy

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych
Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.