



**Rekomendacja nr 167/2014**

**z dnia 7 lipca 2014 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rebif  
(interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie,  
44µg/0,5ml, oraz Rebif (interferonum beta-1a), roztwór  
do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 44µg/0,5ml, we wskazaniu:  
leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego  
przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie  
stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, kod EAN 5909990728497 oraz Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 44µg/0,5ml, kod EAN 5909990874934, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, 4 wkłady, kod EAN: 5909990728497, oraz Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 44µg/0,5ml, 12 ampułko-strzykawkę, kod EAN: 5909990874934, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, z wydawaniem go pacjentom bezpłatnie, w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne.

Wydłużenie okresu leczenia pacjenta w ramach znowelizowanego programu lekowego z zastosowaniem wnioskowanej technologii wiąże się ze znacznym wzrostem wydatków ze strony płatnika publicznego. Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający dla zapewnienia efektywności kosztowej terapii. W celu uzyskania



takiej efektywności z chwilą wydłużenia czasu podawania leku, wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców.

Wprowadzenie wnioskowanej zmiany do programu lekowego, polegającej na wydłużeniu terapii ponad 60. miesiąc, nie może się wiązać z zastrzeżeniem kryteriów włączenia chorych do programu.

Stosowanie interferonów w I linii leczenia, w tym także interferonu beta-1a we wnioskowanym wskazaniu, jest powszechnie akceptowaną i przyjętą praktyką popartą wielośrodkowym badaniem randomizowanym o wysokiej jakości oraz licznymi, kilkunastoletnimi obserwacyjnymi badaniami klinicznymi, które udokumentowały wpływ technologii m. in. na zmniejszenie średniej liczby rzutów choroby (wydłużenie czasokresu między rzutami), na ich przebieg oraz opóźnienie lub złagodzenie progresji objawów neurologicznych, a tym samym stopnia niepełnosprawności.

Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem systematycznej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leczenia w każdym z indywidualnych przypadków klinicznych, zgodnie z kryteriami przyjętymi w tym zakresie.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rebif, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, 4 wkłady, kod EAN: 5909990728497; Rebif, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 44µg/0,5ml, 12 ampułko-strzykawek, kod EAN: 5909990874934, w ramach

Wnioskowany lek jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Maksymalny czas leczenia interferonem beta-1a wg programu wynosi 60 miesięcy.

### **Problem zdrowotny**

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna). Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza.

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. Liczba dorosłych osób z rzutowo-remisyjnym SM w Polsce jest trudna do określenia ze względu na brak wiarygodnego rejestru chorych. Szacuje się, że liczba ta może wynosić nawet kilkadziesiąt tysięcy. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43/100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. Dokładny mechanizm działania tego produktu w SM jest w dalszym ciągu badany.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami.

Pozostałe zarejestrowane wskazania dotyczą leczenie pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego. Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów.

Oprócz wnioskowanych dawek produkt leczniczy Rebif dostępny jest również w całym szeregu dawek i wielkościach opakowań, z których

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### **Alternatywna technologia medyczna**

Technologie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu to: octan glatirameru oraz interferony: beta-1a i beta-1b. Finansowane są w aktualnym programie lekowym w I linii leczenia SM.

[redacted]

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, tj. jako komparatory wnioskodawca wybrał interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię.

### **Skuteczność kliniczna**

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

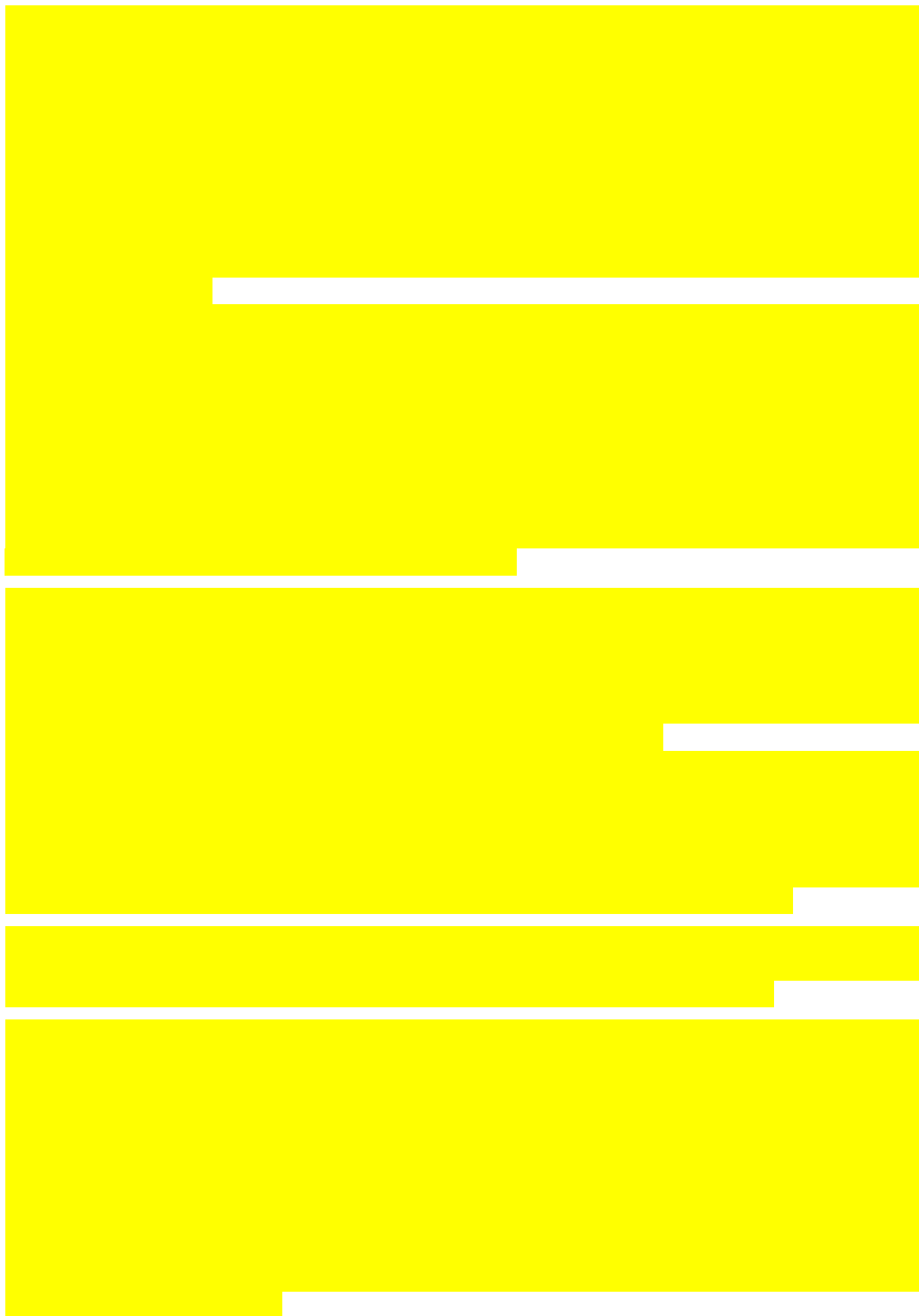
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Skuteczność praktyczna





### **Bezpieczeństwo stosowania**

Z charakterystyki produktu lekowego dla produktu Rebif wynika, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif były objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w jej trakcie.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii IFN zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów. Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii IFN beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

[Redacted text block]

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**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.)**

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Większość z odnalezionych wytycznych klinicznych (Polskie Towarzystwo Neurologiczne, PTN 2012, International Pediatric MS Study Group, IPMSSG 2007/2010, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, MSCTG 2006/2008, National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2003/2013, Association of British Neurologists, ABN 2009, American Academy of Neurology, AAN 2002/2008) zaleca stosowanie interferonów beta w leczeniu stwardnienia rozsianego. Niektóre wskazują konkretnie wykorzystanie interferonu beta-1a. Jedynie kanadyjski Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee, CEDAC zaleca w I rzędzie zastosowanie IFN-beta 1b, zamiast IFN beta-1a (terapię Rebifem uznano za droższą).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnośnie finansowania Rebifu w SM. Rekomendacje HAS 2012 i PBAC 2010 były pozytywne, natomiast rekomendacji NICE z 2002 r. była negatywna.

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.05.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16752-98/KK/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 44µg/0,5ml, kod EAN 5909990728497 oraz Rebif (interferonum beta-1a), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkę, 44µg/0,5ml, kod EAN 5909990874934, we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, 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 203/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1a) (kod EAN: 5909990728497) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz nr 204/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1a) (kod EAN: 5909990874934) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

## **Piśmiennictwo**

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 203/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1a) (kod EAN: 5909990728497) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 204/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Rebif (interferonum beta-1a) (kod EAN: 5909990874934) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Wniosek o objęcie refundacją leku Rebif (interferon beta-1a) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-17/2014.