



## Rekomendacja nr 39/2012

z dnia 13 sierpnia 2012 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup>, uważa za wskazane objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”.

Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu. Prezes Agencji sugeruje rozszerzenie obowiązującego programu poprzez wykreślenie w kryteriach kwalifikacji do leczenia zapisu „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta” oraz obniżenie kryterium wiekowego z 18. do 12. lat.

Zdaniem Prezesa Agencji, wyniki badań przeprowadzonych u osób dorosłych wskazują na podobną skuteczność jak i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku innych leków refundowanych w tym wskazaniu, a przy mniejszych kosztach.

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, pomimo braku badań z randomizacją dotyczących grupy wiekowej 12 – 18-latków, istniejące dowody niższej jakości uzasadniają stosowanie octanu glatirameru we wnioskowanym wskazaniu w tej grupie wiekowej.

#### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją, o ustalenie ceny leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobu medycznego, określił wskazanie medyczne, w którym lek ma być refundowany następująco: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „leczenie stwardnienia



rozszianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18. roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12. roku życia do 18. roku życia, w grupie limitowej 1061.0 glatirameri acetat.

## Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane ang. *multiple sclerosis* (MS, *sclerosis multiplex*, SM) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozszianych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi.

MS jest najczęstszą chorobą neurologiczną centralnego systemu nerwowego występującą u młodych osób. Najwyższy współczynnik chorobowości występuje w grupie wiekowej 35-64 lat dla obu płci.

MS jest chorobą autoimmunologiczną, której etiologia nie jest w pełni poznana. Za inicjację zmian w ośrodkowym układzie nerwowym odpowiedzialne mogą być różne czynniki, między innymi reakcja autoagresyjna, czynniki genetyczne oraz zakażenie wirusowe (głównie wirusami latentnymi). Odpowiedź organizmu ma charakter zapalny. Limfocytom T uczestniczącym w reakcji i wydzielanym przez nie cytokinom, przypisuje się największą rolę w ostatecznym niszczeniu mieliny. Wśród czynników środowiskowych mogących mieć wpływ na rozwój MS, zwłaszcza u dzieci i młodzieży, wymienia się zakażenia wirusowe (ludzki herpeswirus typu 6, wirus Epsteina-Barr i *mycoplasma pneumoniae*) oraz ekspozycję na światło/witaminę D.

Wykazano, iż infekcje wirusowe (górnych dróg oddechowych) czy bakteryjne zakażenie dróg układu moczowego mogą wywoływać nawroty MS, jednak mechanizm tych procesów nie został jeszcze poznany. Wiele badań sugeruje potencjalną rolę protekcyjną ekspozycji na światło lub konsumpcję witaminy D w dzieciństwie.

Stwardnienie rozsiane może występować pod postacią:

- rzutowo-remisyjną (*relapsing-remitting* – RR) – następujące po sobie rzuty i remisje;
- pierwotnie postępującą (*primary progressive* – PP) – przebieg od początku bez rzutów;
- wtórnie postępującą (*secondary progressive* – SP) – przebieg początkowo przebieg z rzutami i remisjami, a następnie stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego bez wyraźnie zaznaczonych rzutów;
- postępującą z rzutami (*progressive/relapsing* – PR) – przebieg od początku stopniowo postępujący z wyraźnymi rzutami choroby, między którymi następuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego.

Rzut MS definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające  $\geq 24$ h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  pkt w skali EDSS. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

Różnorodne objawy choroby są rezultatem wielogniskowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Zwykle u pacjenta obserwuje się kilka symptomów schorzenia, wśród których najczęściej wymienia się: zaburzenia wzroku, problemy z równowagą i koordynacją ruchów, zaburzenia napięcia mięśniowego (spastyczność), zmiany w odbiorze bodźców, zaburzenia mowy, męczliwość, zaburzenia funkcji pęcherza moczowego i jelit, zaburzenia w sferze seksualnej, nadwrażliwość na ciepło, zaburzenia percepcji oraz zaburzenia emocjonalne.

Ze względu na dużą zmienność przebiegu SM rokowanie jest trudne do określenia i często niepewne.

Czynnikami przemawiającymi za dobrym rokowaniem (w kolejności od najważniejszego) są: niewielkie ograniczenie sprawności po 5 latach trwania choroby, pełne i szybkie ustąpienie objawów początkowych, początek choroby przed 35 rokiem życia, w pierwszym roku trwania SM wystąpienie tylko jednego objawu patologicznego, ostry początek pierwszych objawów oraz krótkie utrzymywanie się objawów ostatniego rzutu.

Czynnikami pogarszające rokowanie to: płeć męska, zachorowanie po 40 roku życia, wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekłe postępująca postać choroby, duża częstość rzutów w ciągu pierwszych dwóch lat choroby.

SM ma tylko niewielki wpływ na przewidywaną długość życia. Śmierć z powodu SM jest rzadka, natomiast inwalidztwo stanowi bardzo duży problem społeczny.

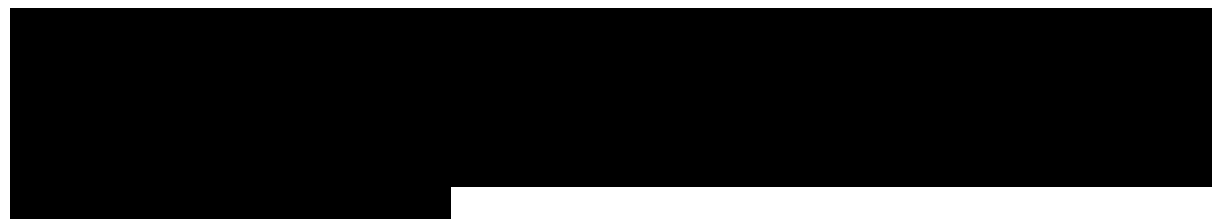
Po 10 latach choroby 70% pacjentów z SM nie pracuje w pełnym wymiarze godzin z powodu zaburzeń funkcji poznawczych i pamięci, spastycznej paraparezy, niezdolności ruchów lub zaburzeń zwieraczkowych. Po 15 latach trwania choroby ~60% pacjentów porusza się samodzielnie. W 10 – 30% przypadków choroba przebiega łagodnie. Przyjmuje się, że na łagodny przebieg wskazuje utrzymywanie się wyniku EDSS  $\leq 3,0$  po 10 latach trwania choroby. W ciągu ostatnich dziesięcioleci średni czas przeżycia wśród pacjentów z SM wzrósł z 25 do 35 lat. Prawdopodobnie wynika to z lepszego leczenia zakażeń i odleżyn.

Tradycyjne leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby, depresji i załamaniu psychicznemu.

Leczenie farmakologiczne uwzględnia świeży rzut choroby, postępowanie objawowe i modyfikujące przebieg choroby. Do farmaceutyków w leczeniu objawowym zalicza się preparaty przeciwbólowe, zmniejszające napięcie mięśni, poprawiające sprawność działania pęcherza moczowego oraz leki przeciwdepresyjne. Leczenie rzutu oparte jest na stosowaniu glikokortykosteroidów, a w ciężko przebiegających rzutach MS stosuje się leki immunosupresyjne. Terapia modyfikująca przebieg stwardnienia rozsianego obejmuje leki wpływające na naturalny przebieg choroby, do których należą: interferon  $\beta$ , octan glatirameru, mitoksantron oraz natalizumab.

Roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 tys. osób.

Oszacowanie dotyczące liczby przypadków w Polsce (na podstawie danych NFZ dotyczących udziału pacjentów w programie zdrowotnym) wskazuje na ilość 3699 i 4353 leczonych pacjentów dorosłych w latach 2009 – 2010 oraz 46 i 33 pacjentów pediatrycznych, natomiast ilość pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym G35 (baza NFZ) w latach 2008-2010 wynosiła odpowiednio 40 036, 43 529, 43 989, a prawdopodobna populacja w 3 letnim horyzoncie czasowym wynosi 36 862 pacjentów.



Nie jest znane leczenie przyczynowe, nie jest więc możliwe wyleczenie choroby.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Mechanizm (-y) działania octanu glatirameru u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym nie jest (nie są) w pełni wyjaśnione. Uważa się, że produkt działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych, które obecnie uważa się za odpowiedzialne za patogenezę stwardnienia rozсіяnego. Badania na zwierzętach oraz na pacjentach ze stwardnieniem rozсіяnym wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego, octan glatirameru jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozсіяnego (*ang. clinically definite multiple sclerosis - CDMS*).

Produkt leczniczy Copaxone jest wskazany do zmniejszania częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych z postacią nawracającą stwardnienia rozсіяnego (*ang. relapsing remitting multiple sclerosis*).

Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Główne alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego to leki modyfikujące przebieg choroby: interferony: INFβ-1a i INFβ-1b oraz natalizumab. INFβ-1a i INFβ-1b są obecnie finansowane razem z octanem glatirameru w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego”. INFβ-1a i INFβ-1b, jako leki pierwszego rzutu od 12 roku życia, octan glatirameru, jako lek drugiego rzutu u pacjentów od 18 roku życia.

W Danii, Niemczech i USA dodatkowo rekomenduje się do stosowania mitoksantron, azatioprynę, dożylnie immunoglobuliny oraz ponadto w USA kładrybinę i glukokortykoidy.

Dla populacji pediatrycznej poza INFβ-1a i INFβ-1b i octanem glatirameru rekomenduje się w Polsce kortykosteroidy, immunoglobuliny dożylnie, plazmaferezę, azatioprynę i mitoksantron, na świecie również cyklofosfamid.

### **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca poddał ocenie analizę efektywności klinicznej octanu glatirameru (GA) podawanego podskórnie raz na dobę w dawce 20 mg w porównaniu z interferonem beta-1a podawanym podskórnie w dawce 44 µg trzy razy w tygodniu, podawanym domięśniowo w dawce 30 µg raz w tygodniu, oraz interferonem beta 1b w dawkach 500 i 250 µg podawanym co drugi dzień w leczeniu pacjentów dorosłych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym 2 badania porównujące octan glatirameru z interferonem beta 1b (BEYOND, BECOME) i 2 badania porównujące octan glatirameru z interferonem beta 1a (REGARD, Calabrese 2012).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań BEYOND, BECOME, REGARD, Calabrese 2012, dotyczących jakości życia (Jongen 2010 (FOCUS Study), Metz 2004, Ziemssen 2008), [REDACTED]

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej w populacji pacjentów dorosłych:

W badaniach randomizowanych z 2-letnim horyzontem czasowym wykazano porównywalną skuteczność kliniczną GA vs INFβ-1b oraz GA vs INFβ-1a pod względem najistotniejszych punktów końcowych (nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami):

- progresja w skali EDSS (odsetek pacjentów):  
GA vs INFβ-1b: BEYOND: 20% vs 21%, OR: 0,95 [0,71; 1,27]; BECOME: 17% vs 12,1%, OR: 1,55 [0,33; 8,27]

Różnicę w odsetkach pacjentów między tymi dwoma badaniami można tłumaczyć różną liczbą pacjentów włączonych do badania (GA vs INFβ-1b): 897 vs 448 (BEYOND) oraz 36 vs 39 (BECOME).

GA vs INFβ-1a: REGARD: 18,7% vs 11,7%, OR: 0,72 [0,44; 1,19]; Calabrese 2012, średnia zmiana liczby pkt.: 0,3 vs 0,2, WMD: 0,1[-0,08; 0,28]

- ryzyko wystąpienia rzutu choroby:
  - roczny wskaźnik rzutu:  
GA vs INFβ-1b: BEYOND: 0,34 vs 0,36; BECOME: 0,33 vs 0,37  
GA vs INFβ-1a: REGARD: 0,29 vs 0,30; Calabrese 2012: 0,5 vs 0,4
  - niewystąpienia rzutu (odsetek pacjentów):  
GA vs INFβ-1b: BEYOND: 59 vs 58, OR<sub>95%CI</sub>: 1,02 [0,81; 1,29]; BECOME, czas obs. 1,81/1,89 roku: 72 vs 53, OR<sub>95%CI</sub>: 2,28 [0,79; 6,65]  
GA vs INFβ-1a: REGARD: 62 vs 62, OR<sub>95%CI</sub>: 1,0 [0,74; 1,35].

Różnice wystąpiły w kilku pozostałych punktach końcowych dotyczących oceny stanu zaawansowania choroby za pomocą badania MRI.

Ocena stanu zaawansowania stwardnienia rozsianego za pomocą badania MRI wykazała skuteczniejszą kontrolę: zmian widocznych w obrazie T2 za pomocą INFβ-1b, jak i nowych zmian zapalnych w korze z użyciem INFβ-1a, podawanych podskórnice:

- średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 MRI (mediana)  
GA vs INFβ-1b: BEYOND: 4,6 (1,0) vs 3,3 (1,0), p=0,011
- średnia liczba zmian w obrazie T2 MRI ulegających wzmocnieniu gadolinowemu  
GA vs INFβ-1a: REGARD: 0,41 vs 0,24, p=0,0002.

Zaobserwowano jednak niższy odsetek pacjentów leczonych GA, u których nie wystąpiły zmiany w obrazie T2 MRI ulegające wzmocnieniu gadolinowemu:

GA vs INFβ-1a: REGARD: 67 vs 81, OR<sub>95%CI</sub>: 0,48 [0,30; 0,75]

Odsetek pacjentów bez nowych ognisk demielinizacji i zmian typu CAL (łącznie liczba zmian aktywnych) był porównywalny pomiędzy interwencjami.

## Skuteczność praktyczna

Dowody naukowe dotyczące skuteczności praktycznej w populacji dorosłych przedstawione w analizie Wnioskodawcy pochodzą z badań dotyczących długiego horyzontu czasowego liczącego powyżej 5lat. (Debouverie 2007, Miller 2008, Sindic 2005, US Pivotal Trial (Johnson 2000, Johnson 2003, Ford 2010), 9003 /European/ Canadian Glatiramer Acetate Study Group (Rovaris 2007).

Przeprowadzono ocenę na podstawie niższej jakości badań, głównie nierandomizowanych obserwacyjnych. Zaobserwowano zachowanie niskiego wskaźnika rzutów choroby podczas terapii GA oraz dobry stan sprawności ruchowej, a zmiany w skalach oceniających jakość życia były na korzyść GA w stosunku do INFβ.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analiza bezpieczeństwa octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1b na podstawie badań BEYOND oraz BECOME obejmowała: utratę pacjentów z badania oraz działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup terapeutycznych.

Analiza bezpieczeństwa octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a została przeprowadzona jedynie na podstawie badania REGARD i obejmowała utratę pacjentów z badania ogółem, z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienie działań niepożądanych.

W badaniu Calabrese 2012 autorzy nie uwzględnili danych dotyczących bezpieczeństwa zastosowanych interwencji.

Wyniki metaanalizy, dotyczące utraty pacjentów z badań, w badaniach BEYOND i BECOME nie wykazały statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą octan glatirameru a grupą przyjmującą interferon beta-1b dla punktu końcowego utrata pacjentów z badania ogółem (pomimo zaobserwowania różnicy na niekorzyść octanu glatirameru w badaniu BEYOND). W badaniu BEYOND nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dla punktu końcowego rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych.

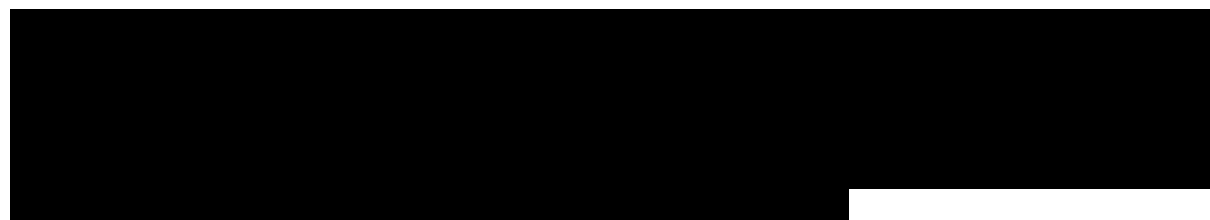
W badaniu BEYOND w grupie przyjmującej octan glatirameru w porównaniu do grupy przyjmującej interferon beta-1b zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, każda reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból, świąd, stwardnienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: choroby grypopodobne, gorączka, podwyższona aktywność ALT, AspAT, GGT.

W badaniu REGARD nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla grupy przyjmującej GA w porównaniu do grupy przyjmującej INFβ-1a dotyczących odsetka pacjentów utraconych z badania ogółem bądź dotyczących rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych w obu grupach. Natomiast odsetki te były nieco niższe na korzyść octanu glatirameru.

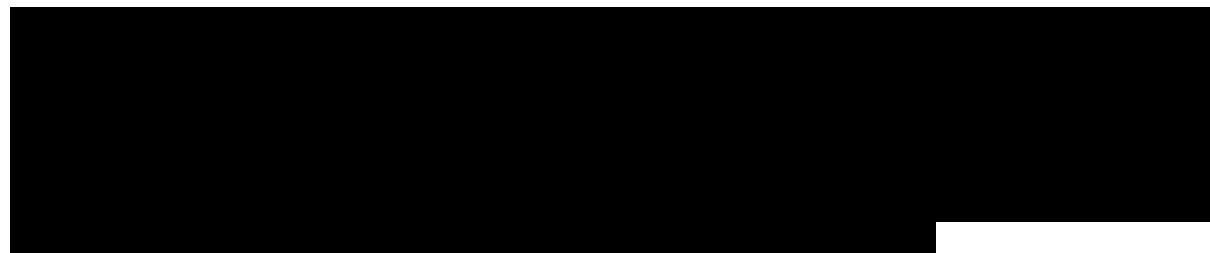
W badaniu REGARD w grupie przyjmującej octan glatirameru w porównaniu do grupy przyjmującej interferon beta-1a zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: świąd, stwardnienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: choroby grypopodobne, bóle głowy, podwyższona aktywność ALT, bóle mięśni.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa w populacji dorosłych:

W grupie przyjmującej GA częściej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia niż w grupach przyjmujących INFβ natomiast znacznie rzadziej objawy grypopodobne.



Agencja wykonała wyszukiwanie własne, w wyniku których odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Giovanonni 2012, Balak 2012), dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków immunomodulujących, opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Wynika z nich, że leczenie pacjentów z MS lekami z grupy DMTs często związane jest w szczególności z lokalnymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia oraz występowaniem objawów grypopodobnych.



### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie mechanizmów podziału ryzyka.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Należy zwrócić uwagę, że istniejący program wielolekowy "Leczenie stwardnienia rozsianego" w obecnej postaci nie może być finansowany równocześnie z wnioskowanym programem "Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru", ze względu na wspólną subpopulację występującą w obu programach, tj. pacjentów > 18 roku życia leczonych octanem glatirameru w II linii (proponowane zapisy programu "Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru" pozwalają na leczenie zarówno w I, jak i dalszych liniach). Wprowadzenie finansowania programu „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” powinno się wiązać z wyłączeniem substancji czynnej octan glatirameru z istniejącego już programu wielolekowego, tj. z przekształceniem go w program obejmujący jedynie IFN  $\beta$ ).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych, cena progowa**

Celem analizy przeprowadzonej przez podmiot odpowiedzialny dla populacji pacjentów dorosłych było przeprowadzenie porównawczej analizy minimalizacji kosztów octanu glatirameru z interferonem  $\beta$ -1a oraz z interferonem  $\beta$ -1b w leczeniu rzutowo–remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS). Analizowano bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków immunomodulujących, koszty leczenia objawowego, koszty leczenia rzutów choroby oraz bezpośrednie koszty niemedyce: transport sanitarny.

W celu oszacowania kosztów ponoszonych na leczenie chorych z RRMS przyjęto horyzont dożywotni. Rozważono cykle długości jednego miesiąca.

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie octanem glatirameru pacjenta dorosłego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego generuje następujące oszczędności (zarówno perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej oraz perspektywy społecznej):

- w porównaniu do IFN  $\beta$ -1a: [redacted] PLN
- w porównaniu do IFN  $\beta$ -1b: [redacted] PLN

[REDAKCYJNE]

Dla warunków scenariusza podstawowego dla populacji pacjentów dorosłych, cena zbytu netto preparatu Copaxone, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania octanu glatirameru i interferonu  $\beta$  jest równa zero wynosi: GA vs INF  $\beta$ -1a: [REDAKCYJNE] PLN, GA vs INF  $\beta$ -1b: [REDAKCYJNE] PLN

[REDAKCYJNE]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W analizie Wnioskodawcy oszacowano, że wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego octan glatirameru przyjmuje w scenariuszu istniejącym [REDAKCYJNE] pacjentów (w tym [REDAKCYJNE] w I linii leczenia, natomiast w scenariuszu nowym leczenie octanem glatirameru rozpoczyna [REDAKCYJNE] pacjentów nowo włączonych do programu.

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru (GA) jako I linii leczenia immunomodulującego i obniżenia wieku pacjentów z 18 lat do 12 lat, łączne wydatki płatnika publicznego (NFZ) zmniejszyłyby się: w pierwszym roku o [REDAKCYJNE] PLN do [REDAKCYJNE] PLN w roku piątym. Wydatki pacjenta w pierwszym roku nie uległyby zmianie, natomiast zmniejszyłyby się w drugim roku o [REDAKCYJNE] PLN, do [REDAKCYJNE] PLN w roku piątym.

[REDAKCYJNE]

Według Wnioskodawcy, oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają głównie z zastąpienia droższych preparatów interferonu  $\beta$  przez tańszy preparat octanu glatirameru.

Należy jednak również zwrócić uwagę, że wpływ na wykazanie oszczędności przez Wnioskodawcę ma założenie w analizie wpływu na budżet, że łączna liczba osób objętych leczeniem GA, IFN $\beta$  1a, IFN $\beta$  1-b w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” nie zmieni się z powodu "ograniczonych środków finansowych NFZ" przeznaczanych na realizację programu lekowego. Przyjęto [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Biorąc pod uwagę, że wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu nowym wykazały oszczędności, zasadne wydawałoby się wykorzystanie tych oszczędności w analizie wnioskodawcy na zwiększenie populacji docelowej w scenariuszu nowym względem scenariusza istniejącego.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

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



Odnaleziono 23 rekomendacje kliniczne: 21 pozytywnych, w tym 3 z ograniczeniami, 2 negatywne. Wśród rekomendacji 8 wyraźnie dotyczyło I linii leczenia octanem glatirameru, a 9 dotyczyło populacji pediatrycznej.

W pozytywnych rekomendacjach klinicznych zwracano uwagę na fakt, że stosowanie octanu glatirameru wiąże się ze zmniejszeniem częstości rzutów choroby, podnoszono także, że u pacjentów kwalifikujących się do leczenia powinno być ono wdrożone jak najwcześniej i powinno ono trwać tak długo, jak długo jest wykazywana jego skuteczność. Ograniczenia najczęściej wymieniane dotyczyły kryteriów, jakie musi spełniać pacjent poddawany leczeniu oraz konieczności monitorowania (badania laboratoryjne) populacji pediatrycznej. Rozszerzenie stosowania GA w populacji pediatrycznej oparte jest na udowodnionej skuteczności u osób dorosłych, po starannej dokumentacji bezpieczeństwa u dzieci, zwracano jednak uwagę na brak badań RCT dotyczących tej grupy wiekowej pacjentów. Rekomendacje dotyczące I linii leczenia to: australijskie RACGP (2011), duńskie IRF (2010), niemieckie AWMF (2008), amerykańskie AFP (2004). Rekomendacje dotyczące populacji pediatrycznej to polskie Pokryszko-Dragan 2010, Wilczek 2010 i PTSR 2009, niemieckie CMSCA 2010, francuski HAS 2011 oraz międzynarodowe i europejskie dopuszczające stosowanie GA w I linii leczenia u dzieci i młodzieży. W rekomendacjach negatywnych zwracano uwagę na brak wystarczających dowodów na wpływ octanu glatirameru na opóźnienie progresji choroby, na możliwość pogorszenia się stanu zdrowia w przypadku przerwania leczenia, na brak większej skuteczności GA w porównaniu z INFβ oraz na poważne miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Odnaleziono 13 rekomendacji refundacyjnych: 12 pozytywnych, w tym 8 z ograniczeniami, 1 negatywna. Wśród rekomendacji 3 dotyczyły I linii leczenia, a 1 dotyczyła populacji pediatrycznej.

Wśród 13 rekomendacji refundacyjnych 8 (z 12) pozytywnych wymieniało ograniczenia, m. in. spełnianie kryteriów przez pacjentów, spełnianie formalnych wymagań (wnioski o pierwsze podanie leku bądź przedłużenie terapii), dostępność leku (w szpitalu). Francuski HAS w 2004 rekomendował stosowanie GA w I linii leczenia, a w 2011 dodatkowo dopuścił możliwość stosowania GA w populacji pediatrycznej na podstawie porównywalnego profilu bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży do obserwowanego u dorosłych. Negatywną rekomendację wydał nowozelandzki PTAC na podstawie przeprowadzonych analiz efektywności klinicznej i kosztowej.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22 maja 2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-215/LP/12), uzupełnionego pismem z dnia 10 lipca 2012 roku (znak pisma: MZ-PLR-460-12430-3/BR/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Copaxone, glatilamer acetat, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 28 szt., 4 blistry po 7 ampułkostrzykawek po 1 ml w ramach programu lekowego „*leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatilameru*”, 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 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) (dawki i pakowania wymienione poniżej) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „*Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru*” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) (dawki i pakowania wymienione poniżej) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „*Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru*” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia

2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-1/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.