



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Copaxone (octan glatiramery) (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 glatiramery” u osób powyżej 18 roku życia oraz
u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone (octan glatiramery) (dawki i opakowania wymienione poniżej) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatiramery” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatiramery w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu "Leczenie stwardnienia rozsianego", z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatiramery zapisu "przeciwwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat.

Uzasadnienie

Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatiramery”. Rada uważa, że wyniki badań u osób dorosłych wskazują na podobną skuteczność i ryzyko działań niepożądanych, jak w przypadku innych leków refundowanych w tym wskazaniu, przy mniejszych kosztach. Brak jest badań randomizowanych dotyczących grupy wiekowej 12-18 lat, ale istniejące dowody niższej jakości uzasadniają jego stosowanie także w tej grupie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatiramery) 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. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jako leku stosowanego w ramach programu lekowego we wskazaniu określonym stanem klinicznym, produktu Copaxone (octan glatirameru), 20 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 28 szt. – 4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1ml, EAN: 5909990017065; poziom odpłatności: bezpłatnie.

Problem zdrowotny

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

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

Leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby. Leczenie farmakologiczne uwzględnia świeży rzut choroby, postępowanie objawowe i modyfikujące przebieg choroby.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Copaxone (grupa farmakoterapeutyczna: preparaty immunomodulujące Kod ATC: L03AX13) zawiera substancję czynną octan glatirameru (GA). Mechanizm(-y) działania GA u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym 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 rozsianego. Badania na zwierzętach oraz na pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że po podaniu GA dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.

Alternatywne technologie medyczne

Główne alternatywne technologie medyczne stosowane w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci MS to leki modyfikujące przebieg choroby: INFbeta-1a i INFbeta-1b oraz natalizumab. INFbeta-1a i INFbeta-1b są obecnie finansowane razem z GA w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”; INFbeta-1a i INFbeta-1b – jako leki pierwszego rzutu od 12 r.ż., GA – jako lek drugiego rzutu u pacjentów od 18 r. ż.

Skuteczność kliniczna

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej i w populacji pacjentów dorosłych:

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

– progresja w skali EDSS (odsetek pacjentów, jeśli nie wskazano inaczej):

- GA vs. INFbeta-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 INFbeta-1b): 897 vs 448 (BEYOND) oraz 36 vs 39 (BECOME).

- GA vs. INFbeta-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. INFbeta-1b:
 - BEYOND: 0,34 vs. 0,36
 - BECOME: 0,33 vs. 0,37
 - GA vs. INFbeta-1a:
 - REGARD: 0,29 vs. 0,30
 - Calabrese 2012: 0,5 vs. 0,4
- niewystąpienie rzutu (odsetek pacjentów):
 - GA vs INFbeta-1b:
 - BEYOND: 59 vs 58, OR: 1,02 [0,81; 1,29]
 - BECOME (czas obs. 1,81/1,89 roku): 72 vs 53, OR: 2,28 [0,79; 6,65]
 - GA vs INFbeta-1a:
 - REGARD: 62 vs 62, OR: 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 MS za pomocą badania MRI wykazała skuteczniejszą kontrolę: zmian widocznych w obrazie T2 za pomocą INFbeta-1b, jak i nowych zmian zapalnych w korze z użyciem INFbeta-1a, podawanych podskórnice:

- średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 MRI (mediana)
 - GA vs INFbeta-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 INFbeta-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 INFbeta-1a
 - REGARD: 67 vs 81, OR: 0,48 [0,30; 0,75]

Odsetek pacjentów bez nowych ognisk demielinizacji i zmian typu CAL był porównywalny pomiędzy interwencjami.

Skuteczność praktyczna

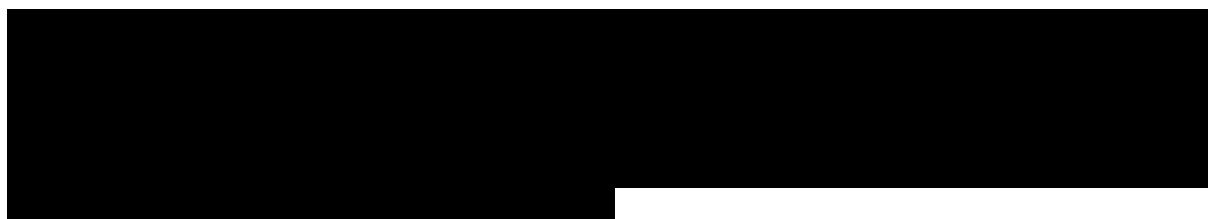
Wyniki w zakresie skuteczności praktycznej w populacji dorosłych:

Przeprowadzono ocenę na podstawie niższej jakości badań, głównie nierandomizowanych obserwacyjnych. Obserwowano 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 INFbeta.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa w populacji dorosłych:

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

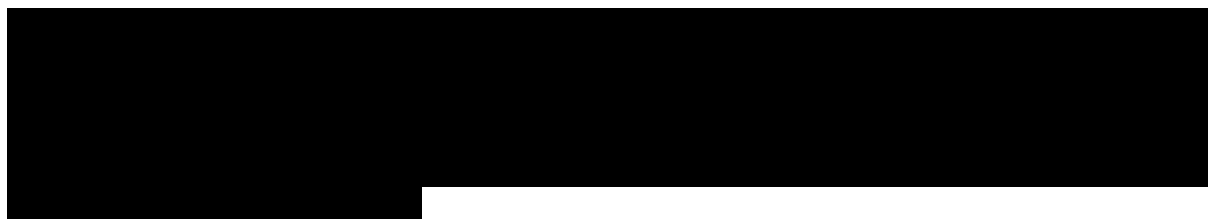


Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy (nie zaproponowano).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie GA 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 IFNbeta-1a: [REDACTED] PLN; w porównaniu do IFNbeta-1b: [REDACTED] PLN.



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



Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wnioskodawcy oszacowano, że wśród pacjentów leczonych w ramach programu lekowego GA przyjmuje w scenariuszu istniejącym [REDACTED] pacjentów (w tym [REDACTED] w I linii leczenia), natomiast w scenariuszu nowym leczenie GA rozpoczyna [REDACTED] pacjentów nowo włączonych do programu. W przypadku wprowadzenia finansowania 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 [REDACTED] PLN do [REDACTED] PLN w roku piątym. Wydatki pacjenta w pierwszym roku nie uległyby zmianie, natomiast zmniejszyłyby się w drugim roku o [REDACTED] PLN, do [REDACTED] PLN w roku piątym.



Według wnioskodawcy oszczędności przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają głównie z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat GA. 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, IFNbeta-1a, IFNbeta-1b w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” nie zmieni się z

powodu "ograniczonych środków finansowych NFZ" przeznaczanych na realizację programu lekowego.

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.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie zaproponował analizy racjonalizacyjnej (program nie generuje dodatkowych wydatków NFZ).

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 r.ż. leczonych octanem glatirameru w II linii (proponowane zapisy programu "Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru" pozwalają na leczenie zarówno w I, jak i dalszych liniach). Z tego powodu Rada zaleca rozszerzenie programu "Leczenie stwardnienia rozsianego" o stosowanie octanu glatirameru, jako możliwości równorzędnej do interferonu beta, i wykreślenie w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwwskazania do stosowania interferonów beta" oraz obniżenie wieku pacjentów kierowanych do leczenia GA z 18 lat do 12 lat.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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

W pozytywnych rekomendacjach klinicznych zwracano uwagę na fakt, że stosowanie GA wiąże się ze zmniejszeniem częstości rzutów choroby, zwracano uwagę, że u pacjentów kwalifikujących się do leczenia powinno być ono wdrożone jak najwcześniej i powinno 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 CMSA 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 GA na opóźnienie progresji choroby, na możliwość pogorszenia się stanu zdrowia w przypadku przerwania leczenia, na brak większej skuteczności GA w porównaniu z INFbeta oraz na poważne miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

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.

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

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przekazana w trakcie posiedzenia 13 sierpnia 2012 r.