



AOTM-BP-434-5(1)/GOS/2013

Warszawa, dnia 18 października 2013 r.

PILNE!

Pan
Igor Radziewicz-Winnicki
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze
Dotyczy: Opinii Prezesa AOTM w sprawie Zasadność przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu z uwzględnieniem przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach przedmiotowego programu.

W nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 05.09.2013 r. pismo znak MZ-PLA-460-16752-61/KK/13 oraz zlecenia z dn. 10.10.2013 r. pismo znak MZ-PLA-460-16752-64/KK/13 dotyczącego wydania opinii Prezesa AOTM na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), w sprawie zasadności przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu, z uwzględnieniem przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach przedmiotowego programu przekazuję co następuje.

Mając na względzie informacje zawarte w raporcie AOTM-OT-434-29/2013 (załączonego do niniejszego pisma na nośniku CD) w sprawie zasadności przedłużenia okresu stosowania interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu z uwzględnieniem przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach przedmiotowego programu, **w mojej opinii przedłużenia okresu stosowania ww. substancji czynnych jest uzasadnione** i znajduje oparcie w odnalezionych dowodach naukowych, rekomendacjach klinicznych oraz opiniach ekspertów.

- Długoterminowa skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczną i praktyczną leczenia interferonem beta-1a, interferonem beta-1b i octanem glatirameru w długim (powyżej 5 lat) okresie stosowania oceniano w przedłużonych fazach badań rejestracyjnych oraz w długoterminowych badaniach obserwacyjnych.

Pacjenci dłużej leczeni interferonem beta-1a (Rebif), w porównaniu do chorych, którym leczenie aktywne wdrożono później uzyskali w ciągu 8 lat obserwacji statystycznie istotne zmniejszenie rocznej liczby rzutów na pacjenta co wiązało się z obniżeniem ryzyka



wystąpienia rzutu choroby i zmniejszeniem obciążenia chorobą. Podobnie pacjenci leczeni Avonexem w ciągu 15-letniej obserwacji uzyskali statystycznie istotne mniejsze pogorszenie się stanu sprawności, które to wyniki korelowały z kwestionariuszem jakości życia wg SF-36 – im mniejszy postęp niepełnosprawności tym lepsza jakość życia. W badaniach tych nie odniesiono się do jakichkolwiek ograniczeń czasowych stosowania interferonu beta-1a ani do przyczyn innych niż kliniczne nakazujących przerwanie terapii.

Badania dla interferonu beta-1b również wykazały korzyści ze stosowania Betaferonu i Betaseronu w długim okresie czasu. U pacjentów przyjmujących INFbeta-1b odnotowano statystycznie istotne niższe ryzyko progresji RRMS do postaci wtórnie postępującej niż w grupie pozbawionej aktywnego leczenia, a u osób dłużej leczonych interferonem beta-1b rozwój tej postaci SM-u następował później, co więcej wykazano wolniejszy postęp niesprawności w tej grupie osób. W badaniach podkreślano zalety jak najwcześniejszego rozpoczęcia terapii. Podobnie jak w przypadku badań dla interferonów beta 1-a, również w próbach klinicznych dotyczących stosowania interferonu beta-1b nie odniesiono się do maksymalnego czasu leczenia oraz kryteriów zakończenia leczenia innych niż kliniczne.

Długotrwałe stosowanie octanu glatirameru wiązało się z osiągnięciem dobrego stanu sprawności ruchowej po 5-7 oraz po 22 latach (Miller 2008), zachowaniem niskiego średniego rocznego wskaźnika rzutów po 7 latach oraz po 22 latach, niższym odsetkiem pacjentów niewymagających pomocy przy poruszaniu się po ok. 6 latach, a u niemal 2/3 badanych nie rozwinęła się wtórnie postępująca SM. W żadnym z badań nie odniesiono się do maksymalnego czasu stosowania octanu glatirameru oraz przyczyn innych niż kliniczne prowadzących do przerwania terapii.

- Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania

Autorzy wszystkich odnalezionych badań oceniających długoterminowe bezpieczeństwo stosowania ocenianych substancji podkreślają w odniesieniu do efektów niepożądanych, nie wystąpiły żadne nowe i nieprzewidziane zdarzenia niepożądane niż te wykryte w badaniach rejestracyjnych. Nie podano jakichkolwiek ograniczeń czasowych co do stosowania interferonu beta-1a, interferonu beta-1b czy też octanu glatirameru oraz nie podano jakichkolwiek innych przyczyn przerwania leczenia tymi lekami immunomodulującymi niż przyczyny medyczne.

- Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Żadna z rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania interferonów beta lub octanu glatirameru w leczeniu pierwszoliniowym postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego nie definiowała maksymalnego czasu leczenia interferonami beta bądź GA. Większość rekomendacji określało możliwe przyczyny i definiowało kryteria modyfikacji lub przerwania leczenia interferonem beta lub GA. Wszystkie rekomendacje odnoszące się do przerwania leczenia interferonem beta/GA podkreślały, że taką decyzję powinien zawsze podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo jak długo jest wykazywana skuteczność stosowanego leczenia.

Najczęstsze przyczyny zmiany leczenia bądź jego przerwania to: brak odpowiedzi na leczenie, występowanie poważnych działań niepożądanych, nieprzestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjenta, przejście RRMS w postać wtórnie postępującą, utrata zdolności poruszania się, ciąża bądź chęć zajścia w ciążę, dwukrotne stwierdzenie wysokiego miana przeciwciał neutralizujących (dotyczy interferonów beta).

Tylko dwie spośród 12 rekomendacji refundacyjnych podawały ograniczenia administracyjne co do stosowania leków immunomodulujących w RRMS. Australijska AGDHA 2010 zawarła ograniczenie co do maksymalnej ilości jednorazowo wydawanego leku oraz maksymalnej

liczby powtórzeń co do wydawania leku. Z kolei kanadyjska rekomendacja dotycząca kryteriów refundacji INFbeta i GA w ramach EAP podawała czas obowiązywania decyzji refundacyjnej (1 rok) z możliwością przedłużenia jej o kolejne 2 lata. Pozostałe rekomendacje refundacyjne bądź nie zawierały w swej treści ograniczeń co do czasu stosowania ocenianych leków lub podkreślały, że decyzję o rozpoczęciu leczenia i jego zakończeniu podejmuje lekarz, często w porozumieniu z pacjentem.

- Stanowiska eksperckie

Według ekspertów leczenie immunomodulujące interferonami beta a także octanem glatirameru powinno prowadzić się tak długo jak długo stwarza ono możliwości hamowania rozwoju choroby, gdy pacjenci pozytywnie odpowiadają na zastosowaną terapię, gdyż to właśnie kliniczna odpowiedź na leczenie powinna być wyznacznikiem rodzaju i czasu trwania terapii. Wszyscy eksperci rekomendują przedłużenie leczenia interferonem beta bez określania limitu czasu trwania programu, jak również terapia octanem glatirameru powinna być stosowana tak długo jak jest skuteczna i dobrze tolerowana. W czasie długoletniego przyjmowania preparatów interferonu beta i octanu glatirameru u pacjentów, którzy na terapię odpowiedzieli pozytywnie, efekt leczenia utrzymywał się przez długi okres, w tym powyżej 60 miesięcy terapii. W zapisach rejestracyjnych preparatów interferonu beta zarówno w EMA jak i FDA nie ma ograniczeń czasowych ich stosowania. Wszystkie zalecenia dotyczące stosowania interferonu beta w SM nie ograniczają czasu jego stosowania i określają okres leczenia na tak długo jak pacjent osiąga korzyść z tej terapii. Większość pacjentów chorująca na postać rzutową choroby po kilku lub kilkunastu latach przechodzi do fazy wtórnie przewlekłej. Konieczna jest więc ocena wpływu leku nie tylko na aktywność rzutową, ale i na postęp niesprawności. Leki te nie wykazują korzystnego działania na postęp choroby w fazie wtórnie przewlekłej. Ważne jest więc określenie punktu czasowego rozróżniającego zmniejszenie aktywności rzutowej wynikającej z leków immunomodulujących od naturalnego zmniejszenia częstości rzutów i wejścia pacjenta w fazę wtórnie przewlekłą. Jeden z ekspertów sugeruje, aby w Programie znalazł się zapis na ten temat.

Najczęstsze argumenty przemawiające za stosowaniem interferonów beta i octanu glatirameru powyżej 60 miesięcy u dorosłych pacjentów: hamują postęp objawów choroby, zmniejszają ryzyko zgonu, zwiększają przewidywany czas przeżycia, są terapią długoterminowo bezpieczną, potwierdzono ich skuteczność w zakresie zmniejszania aktywności rzutowej choroby jak i zmniejszania ryzyka postępu niesprawności.

Argumenty przemawiające za stosowaniem interferonów beta u dzieci i młodzieży 12-18 lat: wykazano skuteczność leczenia RRMS interferonami beta i octanem glatirameru w tej grupie wiekowej, leki są rekomendowane w Europie i na świecie, czas stosowania tych leków u pacjentów pediatrycznych według dostępnych badań obserwacyjnych nie przekraczał 54 miesięcy. Nie ma danych na temat liczby dzieci chorych, które mogłyby być leczone interferonami beta lub octanem glatirameru dłużej niż 60 miesięcy (brak jest w Polsce rejestru dzieci chorych na SM). Jeśli terapię rozpoczynamy w 12 rż., to przedłużenie mogłoby wynosić 12 miesięcy do czasu przejścia do „programu dorosłych”. Najistotniejszą kwestią jest obecnie potrzeba kontynuacji leczenia interferonami przez osoby, które ukończą lat 18. Najważniejsze byłoby płynne „przechodzenie” tych chorych pod opiekę neurologów zajmujących się programem terapeutycznym dla chorych dorosłych bez oczekiwania i ponownej kwalifikacji. Brak jest medycznych danych uzasadniających ograniczenie czasowe stosowania interferonu beta czy octanu glatirameru, przeciwnie: wytyczne europejskie oraz światowe rekomendują kontynuację leczenia u dzieci i młodzieży bez określenia długości jego trwania.

Dysponuje się obecnie wynikami wieloletnich badań (15, 16 i 21 lat obserwacji) prowadzonych na grupie chorych uczestniczących w badaniach rejestracyjnych dla

interferonów beta 1a i 1b, wykazujących nie tylko skuteczność leczenia ale również oceniających bezpieczeństwo długoterminowego stosowania ocenianych leków – nie wystąpiły żadne nowe i nieprzewidziane zdarzenia niepożądane niż te wykryte w badaniach rejestracyjnych dla interferonów beta.

W żadnych, opublikowanych rekomendacjach zagranicznych agencji oceny technologii medycznych dotyczących finansowania terapii SM nie ma administracyjnych ograniczeń czasowych, a jedynie kliniczne. W dostępnym piśmiennictwie nie ma żadnych medycznych danych uzasadniających ograniczenie czasowe stosowania interferonu beta. Przeciwnie, istnieją doniesienia świadczące o tym, że terapia, o ile jest skuteczna, nie powinna być przerywana. Również europejskie oraz światowe zalecenia dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego u dzieci rekomendują kontynuację leczenia bez określenia długości jego trwania. Żadne ze znanych standardów leczenia SM nie mówi o ograniczeniu czasu podawania leków immunomodulujących (interferonu beta 1-a, interferonu beta 1-b jak i octanu glatirameru). Obecny program „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” określa, co należy rozumieć przez „brak skuteczności leczenia”, zatem daje możliwość oceny zasadności stosowania leku.

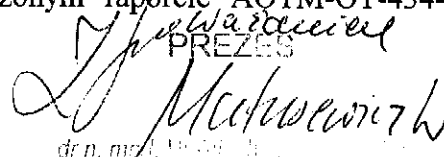
- Pozostałe informacje

Według Charakterystyk Produktu Leczniczego dla interferonów beta oraz octanu glatirameru obecnie nie wiadomo jak długo należy leczyć pacjentów. Zwraca się uwagę na konieczność monitorowania pacjenta oraz dokonywania klinicznej oceny stanu zdrowia po 2 latach od rozpoczęcia leczenia. Dane z badań klinicznych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interferonów beta pochodzą z okresu maksymalnie 5-letniego dla pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego. Zarówno w przypadku interferonów beta jak i octanu glatirameru podkreśla się, że decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być w każdym przypadku podjęta przez lekarza.

Agencja Oceny Technologii Medycznych wypowiedziała się już raz w sprawie ograniczenia czasowego stosowania innego leku na stwardnienie rozsiane – Gilenya (fingolimod). Dnia 8 października 2012 r. Rada Przejrzystości wydała Opinię dotyczącą prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu. Rada pojęła decyzję, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Gilenya (fingolimod) jest doustnym lekiem nowej generacji przeznaczonym dla chorych cierpiących z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu leczenia I-rzutowego. Mimo że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Kompetentne stowarzyszenia medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne.

Mając na uwadze powyższe, w mojej opinii przedłużenia okresu stosowania ocenianych substancji czynnych jest w pełni uzasadnione.

Szczegółowe omówienie wszystkich aspektów dotyczących przedmiotowej problematyki (z uwzględnieniem danych odnoszących się do skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania ocenianej terapii, rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów), uzasadniających moją opinię, zostało zawarte w załączonym raporcie AOTM-OT-434-29/2013.


PREZES
dr n. med. J. M. Maciejewicz