



Rekomendacja nr 117/2014

z dnia 5 maja 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone
(octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg,
28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), we wskazaniu:
leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-
remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia
rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią
aktualnego programu 60 miesięcy.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.

Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niepełnosprawności pacjentów. Większość obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych zaleca stosowanie terapii tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych.



Z uwagi na częstsze występowanie rzutów choroby w populacji dziecięcej oraz krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi rzutami, w porównaniu do populacji osób dorosłych, czas leczenia u dzieci także nie powinien być ograniczony.

Z tego powodu, w opinii ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej MS powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia.

W opinii Prezesa Agencji wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców, ze względu na brak efektywności kosztowej ocenianej terapii oraz znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawk po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy. Lek byłby stosowany w ramach programu lekowego – [redacted] Proponowana cena zbytu netto dla Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawk po 1 ml), kod EAN 5909990071065 [redacted]

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS) 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.

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów, rozróżnia się 4 główne postaci MS: rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing remitting MS*; RRMS), pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*; PPMS), wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS*; SPMS) oraz pierwotnie postępującą z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS).

Częstość występowania MS w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys. Roczna zapadalność na MS w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Ogólna populacja chorych szacowana jest na ok. 40-60 tys. osób. Natomiast liczba dorosłych osób chorujących z rzutowo-remisyjną postacią MS nie jest znana.

Od 2,7 do 5% przypadków MS rozpoczyna się w wieku rozwojowym. U znacznej większości pacjentów pediatrycznych choroba ma przebieg rzutowo-remisyjny. Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej MS oceniana jest jako większa niż u dorosłych. Objawy rzutu u młodych chorych wydają się ustępować szybciej i w większym stopniu, być może w związku z większą plastycznością OUN, w którym nie zakończył się jeszcze proces rozwojowy. Przebieg MS o wczesnym początku jest łagodniejszy i kolejne stopnie niepełnosprawności osiągnane są po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych. Jednak wieloletnie obserwacje chorych na MS o wczesnym początku wykazują, że do nieodwracalnej umiarkowanej lub znacznej niepełnosprawności dochodzi u nich w wieku wcześniejszym niż u pacjentów z początkiem choroby w 3-4 dekadzie życia.

Leczenie farmakologiczne MS ma na celu spowolnienie postępu choroby oraz jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów i polega na modyfikacji przebiegu choroby poprzez

zapobieganie wystąpieniom rzutów choroby lub wydłużenie czasu do wystąpienia rzutów. W trakcie występujących rzutów stosuje się leczenie mające na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego oraz objawowe, w kierunku znoszenia objawów choroby, takich jak: spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mechanizm działania octanu glatirameru (GA) (Copaxone) u pacjentów ze stwardnieniem rozсіяnym nie jest w pełni wyjaśniony. 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 (GA) dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.

Alternatywna technologia medyczna

W I linii terapii rzutowo-remisyjnej postaci MS, zarówno w przypadku dorosłych, jak i dzieci, zalecane przez wytyczne kliniczne postępowanie obejmuje podanie substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFN β -1a/ IFN β -1b lub octanu glatirameru, które mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFN β). Żadna z rekomendacji klinicznych nie definiowała maksymalnego czasu leczenia. We wszystkich rekomendacjach podkreślano, iż decyzję o przerwaniu leczenia zawsze powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo, jak długo jest wykazywana skuteczność stosowanego leczenia. W opinii ekspertów zarówno IFN β jak i GA należą do standardu postępowania w RRMS. Żadna z technologii komparatywnych nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych w terapii RRMS powyżej 60 miesięcy.

Wnioskodawca, dla preparatu octan glatirameru stosowanego powyżej 60 miesięcy w populacji osób powyżej 12 roku życia, chorych na stwardnienie rozсіяne w postaci rzutowo-remisyjnej, wybrał [redacted] (w podaniu i.m. i s.c.) [redacted]. W świetle wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów, wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do najczęściej występujących działań niepożądanych, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Copaxone (stan na 03.2013), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Copaxone należą: zakażenie, grypa, niepokój, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, duszność, nudności, wysypka, ból stawów, ból pleców, astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból.

Na stronach EMA, FDA oraz URPL nie znaleziono żadnych notatek dotyczących bezpieczeństwa GA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania octanu glatirameru (Copaxone) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35” w dłuższym niż 60-miesięcznym okresie terapii, w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Dodatkowo, dla porównania z

Analizy wykonano z trzech różnych perspektyw – płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (leczenie immunomodulujące, leczenie objawowe, leczenie rzutów choroby), a w perspektywie społecznej dodatkowo również koszty utraconej produktywności.

W związku z [redacted] przeprowadzono w Agencji obliczenia własne. [redacted] zmienia się wnioskowanie odnośnie do opłacalności octanu glatirameru w porównaniu względem [redacted]

Koszty całkowite stosowania octanu glatirameru [redacted] od kosztów całkowitych stosowania [redacted]

Koszty całkowite stosowania octanu glatirameru [redacted] przy uwzględnieniu [redacted] w każdej z przyjętej dla analizy perspektywy (płatnika, wspólna, społeczna).

Natomiast, w każdym z analizowanych wariantów octan glatirameru jest [redacted]

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.)

Aktualnie Copaxone (wraz z interferonami) jest refundowany w ramach Programu Lekowego, przy czym zaznacza się, iż terapia nie może przekraczać 60 miesięcy. W proponowanym projekcie Programu Lekowego zakłada się zniesienie ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii. Ponieważ aktualnie żaden z leków w PL nie jest dostępny >60mcy, dla octanu glatirameru w tym „wskazaniu”/populacji nie ma refundowanego komparatora. Wobec braku refundowanego komparatora – należy uznać, że okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego **wynikających** [redacted]

[redacted] Populację docelową stanowią [redacted] chore na stwardnienie rozsiane [redacted] Analizę prowadzono w [redacted] horyzoncie czasowym [redacted]

Wyniki analizy wykazały, że [redacted] Koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego, [redacted]

Z uwagi na zastrzeżenia, co do przyjętej przez wnioskodawcę [redacted], zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń własnych, jako wariant analizy wrażliwości.

W wariacie [redacted]

Natomiast w [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Spośród ankietowanych ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych w dz. neurologii oraz neurologii dziecięcej, a także przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów, cztery osoby zgłosiło swoje uwagi do proponowanego programu lekowego. Uwagi dotyczyły przede wszystkim doprecyzowania kryteriów włączenia i wykluczenia [redacted]

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązania, których wdrożenie powinno doprowadzić [redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 19 rekomendacji klinicznych (Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 2005, 2012; Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, 2009; Yamout, 2013; Banwell, 2011; International Pediatric MS Study Group (IPMSSG), 2007; Ghezzi, 2010; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006, 2008; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2003, 2004, 2014; Association of British Neurologists (ABN), 2009; Prescrire, 2009; Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010; Croatian Society for Neurovascular Disorders of Croatian Medical Association, Croatian Society of Neurology of Croatian Medical Association, Referral Center for Demyelinating Diseases of the CNS, Kes 2012; Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), 2011; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013 ; National Multiple Sclerosis Society (NMSS), 2014; Konsensus panelu ekspertów – Miller 2012; American Academy of Family Physicians (AAFP), 2004; American Academy of Neurology (AAN), 2002,

2011) oraz 8 rekomendacji refundacyjnych (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013, Haute Autorité de Santé (HAS) 2011, Australian Government Department of Health (AGDH), 2010, 2014, East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB), 2012, Department of Health (DoH); 2010, National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2002, Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC); 2012) dla octanu glatirameru. Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne za wyjątkiem rekomendacji Prescrire 2009 są - rekomendacjami pozytywnymi.

Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie octanu glatirameru w I linii leczenia MS oraz u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną MS.

Zidentyfikowano 8 rekomendacji refundacyjnych, wśród których tylko jedna jest negatywna (National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2002).

Pozytywne rekomendacje refundacyjne (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013, Haute Autorité de Santé (HAS) 2011, Australian Government Department of Health (AGDH) 2010, 2014; East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB) 2012; Department of Health (DoH) 2010; Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) 2012), najczęściej precyzują jakie kryteria kwalifikacji muszą spełniać pacjenci, aby terapia octanem glatirameru mogła być u nich stosowana. W zależności od rekomendacji wymagane jest spełnienie kryteriów kwalifikacji ABN, punktacji w skali EDSS lub wystąpienie określonej liczby rzutów.

Żadna z rekomendacji klinicznych czy refundacyjnych nie definiowała maksymalnego czasu leczenia GA. Większość rekomendacji klinicznych określała możliwe przyczyny i definiowała kryteria modyfikacji lub przerwania leczenia GA. Wszystkie rekomendacje odnoszące się do przerwania leczenia 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12499-1081/LP/14), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy, 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 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Copaxone (octan glatirameru) (kod EAN: 5909990071065) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.

Piśmiennictwo

1. Wniosek o objęcie refundacją leku Copaxone (octan glatirameru) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-5/2014.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Copaxone (octan glatirameru) (kod EAN: 5909990071065) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.