



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 358/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku

w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych: B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” i B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Wprowadzenie proponowanych zmian w programach lekowych:

- *B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”*,
- *B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”*,

Rada Przejrzystości opiniuje jak poniżej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia przekazał Agencji zlecenie przygotowania materiałów analitycznych oraz wydania opinii Prezesa AOTMiT poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości dotyczącej zasadności wprowadzenia zmian w programach lekowych B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) oraz B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

Zmiany w programie lekowym B.46:

1) Zmiany dotyczące leczenia fingolimodem:

Kryteria kwalifikacji do leczenia:

- *obniżenie wieku kwalifikacji do programu do 12 roku życia – zmiana zasadna, eksperci jednomyślnie popierają proponowany zapis, jednakże należy zauważyć, że według aktualnej ChPL dla fingolimodu wiek ten określono na 10 lat,*
- *wprowadzenie zapisu o konieczności spełniania aktualnych kryteriów diagnostycznych McDonalda rozpoznania rzutowo-reemisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w miejsce szczegółowych warunków – zmiana*



zasadną, upraszczająca zapisy i gwarantująca posługiwanie się najnowszymi kryteriami,

- uproszczenie zapisów włączenia pacjentów z nieskutecznością leczenia pierwszej linii, usunięcie szczegółowego opisu charakteryzującego rzut, scharakteryzowanie liczby nowych zmian - zmiany zasadne, upraszczające i precyzujące zapisy programu,
- wprowadzenie możliwości kwalifikowania pacjentów do programu, którzy uprzednio byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem spełniania kryteriów włączenia – zmiana zasadna, umożliwiająca kontynuowanie terapii.

Kryteria wyłączenia z programu:

- uproszczenie zapisów dotyczących kryteriów wyłączenia z programu, poprzez odwołanie się do zapisów ChPL oraz uproszczenie zapisów dotyczących warunków rozpoznania nieskuteczności leczenia – zmiany zasadne, upraszczające zapisy programu.

Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy oraz dotyczące kontynuacji leczenia:

- uproszczenie zapisu dotyczących kryteriów przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy. Warunkiem kontynuacji leczenia w programie jest niespełnianie kryteriów wyłączenia oraz kryteriów nieskuteczności – zmiany zasadne, upraszczające zapisy oraz powodujące brak konieczności przerywania podawania leku u pacjentów, u których lek jest skuteczny i nie występują kryteria wyłączenia.

Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- zmiana zapisu dotyczącego uznawania badania MRI za aktualne z 60 do 90 dni przed włączeniem do programu oraz wprowadzenie konieczności oceny: stanu neurologicznego z wykorzystaniem skali EDSS, badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby i nerek a także określenie rodzaju testu ciążowego wykonywanego przed włączeniem do programu – większość proponowanych zmian jest zasadna i prowadzi do ułatwienia włączania pacjentów do programu, jednakże wymóg konieczności wykonywania testu ciążowego w moczu nie jest zasadny, Rada proponuje pozostawienie dotychczasowego zapisu pozostawiającego swobodę co do rodzaju przeprowadzanego testu lekarzowi prowadzącemu.

Monitorowanie leczenia:

- określenie konieczności przeprowadzenia badania neurologicznego z oceną EDSS co 3 miesiące oraz pozostawienie do decyzji lekarza konieczności podania kontrastu podczas corocznego badania MRI – zmiany zasadne.

2) Zmiany dotyczące leczenia natalizumabem:

Kryteria kwalifikacji do leczenia natalizumabem:

- dodanie zapisu o braku przeciwwskazań do leczenia natalizumabem zawartych w ChPL – zmiana zasadna,
- wprowadzenie zapisu o konieczności spełniania aktualnych kryteriów McDonalda rozpoznania rzutowo-reemisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w miejsce szczegółowych warunków – zmiana zasadna, upraszczająca zapisy i gwarantująca posługiwanie się najnowszymi kryteriami,
- uproszczenie zapisów włączenia pacjentów z nieskutecznością leczenia pierwszej linii, usunięcie szczegółowego opisu charakteryzującego rzut, scharakteryzowanie liczby nowych zmian - zmiany zasadne, upraszczające lub precyzujące zapisy programu,
- wprowadzenie możliwości kwalifikowania pacjentów do programu, którzy uprzednio byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem spełniania kryteriów włączenia – zmiana zasadna, umożliwiająca kontynuowanie terapii.

Kryteria wyłączenia z programu (leczenie natalizumabem):

- uproszczenie zapisów dotyczących wyłączenia z programu, poprzez odwołanie się do zapisów ChPL w miejsce szczegółowych zapisów oraz uproszczenie zapisów dotyczących określenia nieskuteczności leczenia – zmiany zasadne upraszczające zapisy programu.

Kryteria przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy oraz dotyczące kontynuacji leczenia:

- uproszczenie zapisu dotyczących kryteriów przedłużenia leczenia o kolejne 12 miesięcy. Warunkiem kontynuacji leczenia w programie jest niespełnianie kryteriów wyłączenia oraz kryteriów nieskuteczności – zmiany zasadne, upraszczające zapisy oraz powodujące brak konieczności przerywania podawania leku u pacjentów, u których lek jest skuteczny i nie występują kryteria wyłączenia.

Badania przy kwalifikacji i inicjacja do leczenia:

- zmiana zapisu dotyczącego uznawania badania MRI za aktualne z 60 do 90 dni przed włączeniem do programu - zmiana jest zasadna i prowadzi do ułatwienia włączania pacjentów do programu.
- zmiana precyzująca, że inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w ramach krótkotrwałej hospitalizacji lub w poradni przyszpitalnej – zmiana zasadna, lek jest podawany w formie wlewu dożylnego.

Monitorowanie leczenia:

- *określenie konieczności przeprowadzenia badania neurologicznego z oceną EDSS co 3 miesiące, częstości monitorowania morfologii krwi, funkcji nerek i wątroby oraz pozostawienie do decyzji lekarza konieczności podania kontrastu podczas corocznego badania MRI – zmiany zasadne, zgodne z zapisami ChPL.*

3) Zmiany dotyczące leczenia alemtuzumabem:

Kryteria kwalifikacji do leczenia alemtuzumabem:

- *wprowadzenie zapisu o konieczności spełniania aktualnych kryteriów McDonalda rozpoznania rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w miejsce określania szczegółowych warunków – zmiana zasadna, upraszczająca zapisy i gwarantująca posługiwanie się najnowszymi kryteriami,*
- *dodanie zapisu o braku przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia zgodnych z ChPL – zmiana zasadna,*
- *dodanie zapisów o możliwości zmiany alemtuzumabu na inny lek w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub ze względu na bezpieczeństwo chorego lub w przypadku nieskuteczności leczenia oraz kwalifikowaniu do programu pacjentów uprzednio leczonych natalizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień przed rozpoczęciem terapii spełnili stosowne kryteria kwalifikacji – zmiana zasadna, uzasadniona klinicznie, umożliwiająca kontynuowanie leczenia.*

Kryteria wyłączenia z programu:

- *zastąpienie szczegółowych zapisów dotyczących wyłączenia z programu stosownym odniesieniem do ChPL – zmiana zasadna upraszczająca brzmienie programu.*

Określenie czasu leczenia w programie:

- *zdefiniowanie braku skuteczności leczenia alemtuzumabem – zmiana zasadna.*

Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- *zmiana zapisu dotyczącego uznawania badania MRI za aktualne z 60 do 90 dni przed włączeniem do programu - zmiana jest zasadna i prowadzi do ułatwienia włączania pacjentów do programu,*
- *uproszczenie zapisów dotyczących badań przy kwalifikacji (brak konieczności wykonywania oceny funkcji tarczycy, prążków oligoklonalnych) – zmiany zasadne,*

- doprecyzowanie rodzaju wykonywanego testu ciążowego – zmiana niezasadna, rodzaj wykonywanego testu ciążowego należy pozostawić do decyzji lekarza,
- wskazanie konieczności zapoznania pacjentów z materiałami edukacyjnymi w ramach „planu zarządzania ryzykiem” – zmiana zasadna,
- zmiana precyzująca, że inicjacja leczenia musi być przeprowadzona w ramach krótkotrwałej hospitalizacji lub w poradni przyszpitalnej – zmiana zasadna, lek jest podawany w formie wlewu dożylnego.

Monitorowanie leczenia:

- określenie konieczności przeprowadzenia badania neurologicznego z oceną EDSS co 3 miesiące, częstości badania ogólnego moczu, TSH, badania w kierunku HIV, HBV i HCV – zmiany zasadne, zgodne z zapisami ChPL.

Zmiany dotyczące leczenia interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferon beta-1a, teryflunomidem w ramach programu B.29:

Kryteria kwalifikacji do leczenia:

- uproszczenie zapisów dotyczących stanu neurologicznego przy kwalifikacji – zmiana zasadna upraszczająca zapisy programu,
- usunięcia zapisu dotyczącego wymogu pisemnej deklaracji współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki – zmiana zasadna, upraszczająca zapisy programu,
- zmiana dopuszczająca stosowanie leków u pacjentów uprzednio leczeni przez okres min. 12 miesięcy lekiem modyfikującym przebieg choroby w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem spełniania kryteriów włączenia – zmiana zasadna umożliwiająca kontynuację leczenia,
- zmiana dopuszczająca zmianę leków pierwszej linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych albo jeżeli w opinii lekarza prowadzącego terapię zamiana taka wykazuje korzyść terapeutyczną dla pacjenta albo w przypadku częściowej nieskuteczności – zmiana zasadna, umożliwiająca optymalizację leczenia pacjenta lekami pierwszej linii.

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu

- zastąpienie szczegółowych zapisów odniesieniem do przeciwwskazań zawartych w ChPL (dotyczy interferonu) – zmiana zasadna. W odniesieniu do kwestii stosowania interferonu beta podczas ciąży, zapisy ChPL wskazują, że na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży poddanych ekspozycji interferonu beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego ryzyka. Jeśli jest to klinicznie uzasadnione, można rozważyć stosowanie interferonu beta w ciąży,

- zastąpienie szczegółowych zapisów dotyczących przeciwwskazań odniesieniem do zapisów ChPL (dotyczy octanu glatirameru) – zmiana zasadna, w odniesieniu do leczenia podczas ciąży, dopuszczenie możliwości stosowania po przekazaniu im pisemnej informacji dotyczącej aktualnego stanu wiedzy na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania octanu glatirameru u kobiet w ciąży oraz po uzyskaniu pisemnej, świadomej zgody na stosowanie leku – zmiana zasadna, odzwierciedlająca zmiany w zapisach ChPL dopuszczające możliwość stosowania podczas ciąży,
- w odniesieniu do przeciwwskazań do fumaranu dimetylu, peginterferonu beta-1a, teryflunomidu - zastąpienie szczegółowych zapisów odniesieniem do odpowiednich zapisów ChPL dla poszczególnych leków.

Punktowy system oceny i kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego interferonem beta, peginterferonem beta-1a, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, teryflunomidem i alemtuzumabem:

- rezygnacja z punktowego zapisu kwalifikacji do programu – zmiana zasadna, uproszczenie zapisów.

Kryteria wyłączenia z programu dla interferonem beta, octanem glatirameru, fumaranem dimetylu, peginterferonem beta-1a, teryflunomidem:

- zastąpienie zapisów szczegółowych odwołaniem do ChPL – zmiany zasadne, upraszczające zapisy programu.

Określenie czasu leczenia w programie:

- rezygnacja ze szczegółowego opisu rzutu umiarkowanego i ciężkiego (definiowanego w skali EDSS) – zmiana zasadna, upraszczająca zapisy.

Badania przy kwalifikacji:

- zmiana zapisu dotyczącego uznawania badania MRI za aktualne z 60 do 90 dni przed włączeniem do programu i w wyjątkowych przypadkach do maksimum 180 dni - zmiana zasadna i prowadząca do ułatwienia włączania pacjentów do programu.
- usunięcie zapisu o wykonywaniu badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym – zmiana zasadna, takie postępowanie należy do standardowego postępowania zgodnie z kryteriami McDonalda.

Monitorowanie leczenia:

- uproszczenie zapisów odnośnie wykonywania badań kontrolnych (częstości) – zmiany zasadne. W odniesieniu do teryflunomidu – niezasadne. Zgodnie z zapisami ChPL dla teryflunomidu ocena prób wątrobowych powinna być wykonywana co dwa tygodnie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni. W związku z tym należy wprowadzić dodatkowy, niezależny zapis odnoszący się do teryflunomidu,

- *pozostawienie do decyzji lekarza konieczności podania kontrastu podczas corocznego badania MRI – zmiana zasadna,*
- *w przypadku pozostałych badań kontrolnych odniesienie się do właściwych zapisów ChPL – zmiana zasadna, upraszczająca zapisy programu.*

Uwagi Rady

1. *Rada zwraca uwagę, że zgodnie z komunikatem EMA z dnia 31 października 2019, numer EMA/583516/2019, w związku z poważnymi problemami dotyczącymi bezpieczeństwa alemtuzumabu, lek powinien być stosowany jedynie u pacjentów z agresywną postacią stwardnienia rozsianego, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby przy pomocy co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby lub u pacjentów z co najmniej dwoma inwalidyzującymi rzutami choroby w ciągu roku. W związku z powyższym należy uzupełnić kryteria włączenia do terapii almetuzumabem o odpowiedni zapis ograniczający jego zastosowanie do najcięższych przypadków choroby, nie poddających się innemu leczeniu.*
2. *Obecnie na liście leków refundowanych znajduje się Gilenya 28 kapsułek twardych à 0,5 mg. Na liście brak leku w dawce 0,25 mg, której po zmianie zapisów programu lekowego mogą wymagać pacjenci o mniejszej masie ciała. Rada sugeruje wprowadzenie go na listę.*

Przedmiot zlecenia

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.946.2019.PB z dnia 27.08.2019 r.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.18.2019 „Opracowanie dotyczące oceny zmian w programach lekowych B.29 Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35) i B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD 10 G35)”. Data ukończenia: 30 października 2019 r.