

Rekomendacja nr 70/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, mając na uwadze prace nad nowelizacją programu zdrowotnego „leczenie stwardnienia rozsianego”, oraz zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących.

Obecnie obowiązujący program zdrowotny wymaga wprowadzenia zmian ukierunkowanych na zwiększenie dostępności pacjentów do przedmiotowej terapii.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane, SR (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to choroba układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym, rozpoczynająca się zazwyczaj pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, przy czym obecnie rozpoznaje się ją we wszystkich grupach wiekowych. Powszechnie uważa się, że SR jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.²

W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postaci choroby. Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występowania objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.²

- Postać rzutowo-remisyjna (*relapsing remitting MS; RRMS*).
- Postać pierwotnie postępująca (*primary progressive MS; PPMS*).

- Postać wtórnie postępująca, będącą wypadkową dwóch wyżej wymienionych (*secondary progressive MS; SPMS*).
- Postać pierwotnie postępująca z rzutami (*progressive relapsing MS; PRMS*).

Najczęstsze objawy występujące w przebiegu SM to (z malejącą częstością występowania): niedowład piramidowy 90%, zaburzenia czucia 85%, zaburzenia koordynacji 70%, zaburzenia kontroli zwieraczy 65%, zaburzenia ostrości widzenia 60%, zawroty głowy 60%, oczopląs 50%, skurcze mięśniowe 50%, zespół zmęczenia 50%, podwójne widzenie 30%, dyzartria 25%, dysfagia 10%.²

Ze względu na dużą zmienność przebiegu SM rokowanie jest trudne do określenia i często niepewne. Czynniki pogarszające rokowanie to: płeć męska, zachorowanie po 40 r. ż., wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekłe postępująca postać choroby, duża częstość rzutów w ciągu pierwszych dwóch lat choroby. Po 15 latach trwania choroby ok. 60% pacjentów porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować.²

Wprawdzie stwardnienie rozsiane nie jest samo z siebie chorobą śmiertelną, ale prowadzi do postępującej niepełnosprawności i związanych z nią powikłań, które stanowią zagrożenie dla życia. Postęp niepełnosprawności u większości chorych prowadzi do trwałego inwalidztwa i niezdolności do samodzielnej egzystencji.²

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia obejmuje: – leczenie objawowe łagodzące objawy choroby, – leczenie rzutów choroby łagodzące jego następstwa, – leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.²

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, 2,7 do 5% przypadków rozpoczyna się w wieku rozwojowym.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polskie Towarzystwo Neurologiczne (2005) w związku z domniemaną autoimmunologiczną patogenezą stwardnienia rozsianego, stoi na stanowisku, że leczenie przyczynowe tej choroby polega na stosowaniu leków immunomodulujących. W wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych klasy I udowodniono skuteczność interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w postaci reemitującej SM (RRSM). Skuteczność ta polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30-35% oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Interferon beta-1b wykazał także skuteczność we wczesnym okresie postaci wtórnej przewlekłej choroby (SPSM). Większą skuteczność interferonu beta obserwowano u chorych po jego zastosowaniu w bardzo wczesnym okresie choroby, Nawe po pierwszym epizodzie objawów (CIS, *clinical isolated syndrome*). Interferon beta kilkakrotnie zmniejszał liczbę zmian aktywnych w badaniu rezonansu magnetycznego w czasie leczenia. Badania rejestracyjne interferonu beta i glatirameru trwały 2 lub 3 lata, ale przedłużone badania otwarte wskazują, że długoterminowe odległe wyniki leczenia są jeszcze korzystniejsze. Ogólnoustrojowa tolerancja stosowanych leków immunomodulujących jest dobra, ale u pacjentów przyjmujących interferon beta po wstrzyknięciu leku występują objawy paragrypowe. W terapii postaci przewlekłych i gwałtownie postępujących SM stosuje się cytostatyk antracyklinowy: mitoksantron, z zachowaniem środków ostrożności charakterystycznych dla leków cytostatycznych, w tym ze stałym nadzorem kardiologicznym.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Opis obecnie obowiązującego TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” znajduje się w Załączniku nr 2 do Zarządzenia Nr 9/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2010 roku.²

Interferony (IFNs) są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów, jak endogeny ludzki interferon beta. Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany. Avonex (interferon beta-1a) wiąże się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych.³

Mechanizm działania interferonu beta-1b (Betaferon, Extavia) w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b.³

Mechanizm działania octanu glatirameru u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony. Uważa się, że produkt działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych, które obecnie uważa się za odpowiedzialne za patogenezę stwardnienia rozsianego.³

Interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaferon, Extavia) oraz octan glatirameru (Copaxone) są finansowane ze środków publicznych w ramach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”.²

Efektywność kliniczna

Informacje z raportu COPAXONE: W badaniach randomizowanych z 2-letnim horyzontem czasowym wykazano porównywalną efektywność kliniczną octanu glatirameru i IFN β -1b oraz octanu glatirameru i IFN β -1a pod względem progresji w skali EDSS i punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia rzutu choroby. W grupie przyjmującej octan glatirameru częściej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia niż w grupach przyjmujących IFN β -1b i IFN β -1a, natomiast znacznie rzadziej objawy grypopodobne. Terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów, a odnotowane działania niepożądane zgodne z ChPL.²

Informacje z raportu AVONEX: Wyniki większości długoterminowych badań obserwacyjnych wskazują na statystycznie istotną redukcję liczby rzutów i opóźnienie progresji choroby wg EDSS i progresji do postaci wtórnie postępującej SM (SPMS) u pacjentów dłużej stosujących IFN- β w porównaniu do pacjentów z krótszym okresem leczenia lub pacjentów nie leczonych IFN- β . Długoterminowa ocena kliniczna poszczególnych preparatów IFN- β (Avonex, Betaferon, Rebif) wskazuje na ich porównywalną skuteczność, w niektórych badaniach Avonex wykazywał przewagę nad Betaferonem pod względem utraty pacjentów z badania (niższy odsetek utraconych pacjentów). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Avonexem oraz Rebifem odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, jak również z powodu działań niepożądanych. W porównaniu z Betaferonem, stosowanie Avonexu związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia, a także odsetka pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę.²

Informacje z raportu REBIF: W badaniach obserwowano utrzymywanie się skuteczności klinicznej interferonu w ocenie częstości występowania rzutów choroby, spowolnienia progresji choroby i niewydolności ruchowej oraz zmian w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia. Ponadto wykazano, że IFN β -1a jest dobrze tolerowany również w długim okresie leczenia, a częstość związanych z nim działań niepożądanych zmniejsza się w miarę wydłużenia okresu leczenia.²

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z raportu COPAXONE: Wyniki metaanalizy badań 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. 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.²

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.²

Dodatkową analizę bezpieczeństwa octanu glatirameru przeprowadzono w oparciu o raport zbiorczy (ang. Summary Bridging Report) ze stycznia 2009. Opracowanie łączy informacje przedstawione w trzech rocznych raportach PSUR (ang. Periodic Safety Update Report) i obejmuje okres od 1 grudnia 2005 r. do 30 listopada 2008 (...). Działania niepożądane wymienione w CCDS (ang. Company Core Data Sheet) obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Natychmiastowa reakcja po podaniu leku występowała rzadziej i składała się z objawów: rozszerzenie naczyń, bóle w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub tachykardia. Objawy zwykle ustępowały samoistnie. W oparciu o przedstawiony raport zbiorczy można stwierdzić, że Copaxone jest lekiem na ogół dobrze tolerowanym przez pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (dawka 20 mg podskórnie, raz na dobę).²

Informacje z raportu AVONEX: Wykazano istotną statystycznie przewagę Avonexu nad Betaferonem pod względem: utraty pacjentów z badania ogółem (6% vs 19%; $p < 0,05$), utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych:

o w 4-letnim okresie obserwacji (14% vs 30%; RR = 0,45 [0,23; 0,89]),

o w 5-letnim okresie obserwacji (3% vs 15%; RR = 0,17 [0,05; 0,59]),

o w 6-letnim okresie obserwacji (1% vs 6%; RR = 0,21 [0,08; 0,55]).

W grupie leczonej Avonexem wyższy był odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu braku skuteczności niż w grupie Betaferonu, jednakże w żadnym badaniu różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy Avonexem a Rebifem w żadnym z analizowanych punktów końcowych dotyczących utraty z badania ogółem. W grupie Avonexu istotnie statystycznie częściej występowały bóle głowy w porównaniu z grupą Betaferonu, natomiast w grupie Betaferonu i Rebifu częściej raportowano przypadki reakcji w miejscu wkłucia.²

Informacje z raportu REBIF: W trakcie kolejnych lat trwania badania PRISMS (od momentu rozpoczęcia do końca 6-go roku) częstość występowania reakcji z miejsca iniekcji utrzymywała się na podobnym poziomie (około 30%). W ciągu pierwszych dwóch lat badania PRISMS zapalenie w miejscu iniekcji wystąpiło u 66% pacjentów stosujących interferon beta-1a. W trakcie dwóch pierwszych lat leczenia, 20% i 23% chorych, odpowiednio w grupie z interferonem beta-1a w dawce 22 µg i 44 µg, odczuwało bóle w miejscu iniekcji. Depresja występowała u podobnego odsetka pacjentów (około 23% pacjentów) bez względu na wielkość administrowanej dawki. W przypadku pozostałych działań niepożądanych (ból głowy, objawy grypopodobne, nieżyt nosa, zmęczenie, ból mięśni, sztywność, gorączka) wykazano zmniejszanie się częstości ich występowania w czasie.²

Inne odnalezione przez analityków Agencji informacje.²

U pacjentów z SM obserwuje się zwiększenie ryzyka wystąpienia depresji. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących IFN-β (Stenager 2011). Wyniki badania obejmującego pacjentów z SM przyjmujących Copaxone, pacjentów z remisją SM nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi, wskazują na względne bezpieczeństwo Copaxone w kontekście oddziaływania na funkcje tarczycy (Petrova 2010). Zaburzenia w czynności tarczycy objawiające się głównie u pacjentów z SM leczonych IFNβ-1b, ale bywają też obserwowane u pacjentów otrzymujących Copaxone (octan glatirameru). Stad bardzo istotna jest ocena czynności tarczycy u pacjentów z SM, szczególnie u tych, którzy przyjmują długoterminowe leczenie modyfikujące przebieg choroby (Bacir 2009). Przeciwciała neutralizujące skierowane przeciw IFN-β mogą utrzymywać się już po zakończeniu terapii IFN-β i wpływają na kliniczną aktywność choroby. Uwidacznia się to wzrostem częstości rzutów, szybszym postępowaniem

niepełnosprawności i jest wspierane obserwacjami, że powrót do terapii IFN- β po jej zaprzestaniu wymaga bardziej agresywnego leczenia (van Gilli 2010). IFN β -1b nie zwiększa ryzyka osteoporozy – nie wpływa na gęstość kości (BMD), nawet u pacjentów przyjmujących sterydy (Varoglu 2010).²

Działania niepożądane występujące bardzo często, wg ChPL:

Interferon beta-1b: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zespół objawów grypopodobnych, dreszcze, gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny i ból w miejscu wstrzyknięcia.^{2,3}

Interferon beta-1a: (Avonex) - zaburzenia układu nerwowego: ból głowy; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: objawy grypopodobne, gorączka, dreszcze, pocenie się. (Rebif) - zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość; zaburzenia układu nerwowego: ból głowy; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne; badania diagnostyczne: bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.^{2,3}

Octan glatirameru: zaburzenia naczyniowe: rozszerzenie naczyń; zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy; zaburzenia psychiczne: niepokój, depresja; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność; Zaburzenia żołądka i jelit: nudności; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka; zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów, ból pleców; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból; zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie, grypa.^{2,3}

Efektywność kosztowa

Informacje z raportu AVONEX: Wyniki analizy kosztów-żyteczności dla porównania 4-letniej terapii z 2-letnią terapią INF beta-1a (Avonex) w dożywotnim horyzoncie czasowym oszacowana różnica w QALY wyniosła 0,2023 QALY, na korzyść 4-letniej terapii IFN β -1a (Avonex). Różnica ta nie jest istotna statystycznie. Koszty z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim horyzoncie czasowym kształtują się na poziomie ■■■ PLN w przypadku 4-letniej terapii IFN β -1a (Avonex) oraz ■■■ PLN dla 2-letniej terapii IFN β -1a (Avonex). Różnica w kosztach wynosi ■■■ PLN. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania 4-letniej terapii IFN β -1a (Avonex) zamiast 2-letniej terapii IFN β -1a (Avonex) w przypadku perspektywy NFZ wynosi ■■■ PLN. Dla porównania 5-letniej terapii z 3-letnią terapią IFN β -1a (Avonex) w dożywotnim horyzoncie czasowym oszacowana różnica w QALY pomiędzy 5-letnią terapią IFN β -1a (Avonex) a 3-letnią terapią IFN β -1a (Avonex) wynosi 0,1854 QALY, na korzyść 5-letniej terapii IFN β -1a (Avonex). Różnice te nie są istotne statystycznie. Koszty z perspektywy NFZ w dożywotnim horyzoncie czasowym kształtują się na poziomie ■■■ PLN dla 3-letniej terapii IFN β -1a (Avonex). W przypadku perspektywy NFZ inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania 5-letniej terapii IFN β -1a (Avonex) zamiast 3-letniej terapii IFN β -1a (Avonex) wynosi ■■■ PLN.²

Informacje z raportu REBIF: W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w schemacie stosowania tego leku przez 3 lata to ■■■ PLN. Średnie przeżycie skorygowane o jakość w scenariuszu aktualnym wynosi 11,83 QALY. Średnie przeżycie nieskorygowane użytecznością w scenariuszu aktualnym jest to 19,47 lat.²

Informacje z raportu COPAXONE: Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dla przyjętej perspektywy, w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że czas trwania terapii w TPZ wynosi maksymalnie 36 miesięcy (3 lata), koszt leczenia immunomodulującego pacjenta z RRMS za pomocą OG jest niższy o ■■■ PLN dla porównania z terapią INF beta-1a oraz o ■■■ PLN dla INF beta-1b. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OG vs INF beta-1a, wskazują, że parametrem, który najbardziej wpływa na wyniki analizy jest przyjęcie o połowę mniejszej dawki INF beta-1a. W sytuacji stosowania INF beta-1a w dawce 22 mcg, terapia OG jest droższa o ■■■ PLN.²

Wpływ na budżet płatnika

Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania leczenia stwardnienia rozsianego wyniosły w roku 2009 110 mln PLN, co w środkach przeznaczonych na finansowanie programów

zdrowotnych ogółem stanowiło 10,07%. Średni koszt leczenia pacjenta w programie leczenia stwardzenia rozsianego wyniósł 29 705, 22 PLN.⁴

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych: polską PTN, wytyczne amerykańskie AAN - American Academy of Neurology (AAN 2002, 2011), brytyjskie NICE, duńskie IRF, niemieckie MSTCG, AWMF, francuskie Prescrire, rekomendacje australijskie tworzone przez Australian Government of Health and Ageing, zalecenia *International Pediatric MS Study Group*, *International Consensus Statement* dotyczące leczenia modyfikującego przebieg SM, a także publikacje Banwell 2007 i Ghezzi 2010. W rekomendacjach zwracano szczególną uwagę na fakt, że stosowanie interferonów beta oraz octanu glatirameru wiąże się ze zmniejszeniem częstości rzutów choroby. Zaznaczano, że u pacjentów spełniających odpowiednie kryteria, leczenie powinno być wdrożone, jak najwcześniej. W odniesieniu do interferonów beta zalecano kontynuację leczenia w przypadku braku dostępu do lepszych opcji terapeutycznych.²

Cztery spośród rekomendacji klinicznych były negatywne. Zwracano w nich uwagę m.in. na brak wystarczających dowodów na wpływ octanu glatirameru na opóźnienie progresji choroby.²

American Academy of Neurology, Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Report of The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and The MS Council for Clinical Practice Guidelines:

Interferon beta:

1. Na podstawie dowodów klasy I wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby po zastosowaniu interferonu beta u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub u pacjentów z klinicznie izolowanym zespołem, będących w grupie wysokiego ryzyka rozwoju SM.
2. Należy rozważyć stosowanie IFN – β w leczeniu każdego pacjenta z grupy wysokiego ryzyka do rozwoju objawowego SM, lub pacjentów, z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) lub wtórnie postępującą SM (SPMS), u których nadal występują nawroty choroby. Skuteczność IFN- β u pacjentów z postacią wtórnie postępującą SM bez nawrotów jest niepewna.
3. Jest prawdopodobne, że niektóre populacje chorych na SR (np. chorzy we wcześniejszym etapie choroby) mogą być lepszymi niż inne odbiorcami terapii.
4. Za prawdopodobne uznaje się istnienie zależności dawka-odpowiedź związanej z zastosowaniem IFN- β w leczeniu SM. Możliwe jest jednak, że zależność ta wynika częściowo z różnic w częstotliwości administrowania IFN – β (a nie wielkości dawki) obserwowanej pomiędzy badaniami.
5. Stwierdzono, że droga podania IFN- β nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, przynajmniej w odniesieniu do skuteczności terapii. Jednakże, profil działań niepożądanych jest różny w zależności od drogi podania leku. Nie jest znana różnica między poszczególnymi rodzajami IFN- β .
6. Na podstawie dowodów klasy I stwierdzono, że leczenie chorych na SR przy zastosowaniu IFN- β związane jest z produkcją przeciwciał neutralizujących.

Octan glatirameru:

1. Na podstawie dowodów klasy I, u pacjentów z RRMS wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby po zastosowaniu octanu glatirameru.
2. Należy rozważyć leczenie octanem glatirameru u każdego pacjenta z RRMS. Możliwy jest także korzystny wpływ octanu glatirameru w terapii pacjentów z postępującą chorobą, jednakże nie ma przekonujących dowodów na poparcie tej tezy.²

International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis (2002):

- U pacjentów spełniających kryteria leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej.
- Wszystkie leki modyfikujące przebieg choroby, które w badaniach III fazy potwierdziły swoją skuteczność - IFN beta-1a (Avonex, Rebif), IFN beta-1b (Betaferon) i octan glatirameru (Copaxone) - powinny być dostępne dla klinicystów, którzy mieliby możliwość doboru odpowiedniego leku dla pacjenta.
- W związku z dowodami wskazującymi na istnienie zależności dawka-odpowiedź w odniesieniu do niektórych leków immunomodulujących, lekarze klinicyści powinni mieć zapewniony dostęp

do szerokiego spektrum opcji terapeutycznych w celu możliwości doboru dla pacjenta odpowiedniej dawki leku.

– Terapia powinna być kontynuowana, pod warunkiem, że będą dowody potwierdzające jej skuteczność, nie pojawią się ciężkie działania niepożądane lub brakować będzie skuteczniejszej metody leczenia.

– U pacjentów, u których leki modyfikujące przebieg choroby nie mogą być stosowane, u których występują działania niepożądane związane ze stosowaną terapią lub brak jest zauważalnej poprawy klinicznej powinno rozważyć się stosowania innego immunomodulatora, włączenie leku immunosupresyjnego o udowodnionej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo.²

Australian Government Department of Health and Ageing (2008), w dokumencie „Information in the PBS Schedule about Copaxone” wskazuje preparat Copaxone do stosowania w celu zmniejszania występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (RRMS), charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Rozpoznanie musi być potwierdzone za pomocą rezonansu magnetycznego mózgu i/lub rdzenia kręgowego.²

Angielski National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2002), Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i ekonomicznej opłacalności podjęto decyzję, że zarówno octan glatirametu jak i interferon beta nie są rekomendowane w leczeniu stwardnienia rozsianego w Anglii i Walii.²

Duński Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF) 2010: Leczenie modyfikujące przebieg choroby: w pierwszej linii leczenia ostrych nawrotów stwardnienia rozsianego stosowane są następujące preparaty: interferon beta-1b (Betaferon, Extavia); interferon beta- 1a (Avonex, Rebif); octan glatiramery (Copaxone). Pozostałe leki to natalizumab (Tysabri) oraz mitoksantron.

Niemcy: Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) 2006, “Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations”

Aktualna ocena interferonu beta:

Określenie poziomu przeciwciał neutralizujących jest zalecane w przypadku podejrzenia niepowodzenia terapii. Jeśli stwierdzono wysoki poziom przeciwciał neutralizujących w co najmniej dwóch pomiarach (zgodnie ze standardami przyjętymi w poszczególnych ośrodkach badawczych/laboratoriach), terapię interferonem należy przerwać i rozpocząć leczenie z zastosowaniem alternatywnych preparatów. Obecnie nie ma sprawdzonej strategii, która w sposób skuteczny i trwały pozwoliłaby na zmniejszenie poziomu przeciwciał neutralizujących.

Aktualna ocena octanu glatiramery:

Długofalowe dane na temat octanu glatiramery (Copaxone) podawanego codziennie podskórnie (okres obserwacji = 10 lat) nie ujawniły żadnych nowych niepożądanych działań związanych z terapią i potwierdziły korzyści z wczesnego leczenia. Dostępne wyniki jednego z prospektywnych badań (BEYOND) potwierdzają dobrą tolerancję leku Copaxone i nie wskazują na różnice w skuteczności w porównaniu do leczenia IFN-beta pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SR. W jednym z badań pozytywnie oceniono możliwość zmiany terapii z IFN-beta na Copaxone w przypadku nietolerancji albo niepowodzenia terapii u pacjentów ze stwierdzonym wysokim poziomem przeciwciał neutralizujących. W badaniu II fazy, sugerowano, że dawka preparatu Copaxone = 40 mg/dobę może być bardziej skuteczna niż standardowa dawka 20 mg, jednak nie zaobserwowano znaczącego wpływu zmiany dawki na pierwszorzędowe punkty końcowe. Wykazano, że octan glatiramery może być bezpiecznie stosowany po leczeniu mitoksantronem i może mieć wpływ na przedłużanie remisji częstości występowania nawrotów choroby wywołanej mitoksantronem. Wyniki badań dotyczących mechanizmu działania octanu glatiramery wskazują, iż w mechanizmie tym dużą rolę może odgrywać indukcja czynników neurotroficznych. W badaniach klinicznych z pacjentami chorującymi na postać pierwotnie postępującą SR (PPMS) nie zaobserwowano korzyści z leczenia octanem glatiramery. W jednym z badań przy podaniu doustnym octanu glatiramery zaobserwowano negatywne wyniki.²

Niemcy: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, 2008). W terapii modyfikującej przebieg SM z towarzyszącymi rzutami, w celu redukcji częstotliwości i nasilenia rzutów stosowane są następujące preparaty: interferon beta-1b (Betaferon: 8 MIU co drugi dzień s.c.); interferon beta-1a (Axonex: 30 mg 1 raz na tydzień i.m.; Rebif: 22 mg lub 44 mcg 3 razy na tydzień s.c.); octan glatirameru (Copaxone: 20 mg dziennie s.c.); natalizumab; azatioprina; mitoxantron.²

Prescrire International (Francja 2010, 2009, 2007, 2002): Nie wykazano przewagi w skuteczności leczenia pacjentów z podejrzeniem pierwszego epizodu stwardnienia rozsianego octanem glatirameru w porównaniu z interferonami beta. Należy kontynuować leczenie interferonem beta w przypadku braku dostępu do lepszych opcji terapeutycznych. Octan glatirameru nie jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Nie ma wystarczających dowodów wskazujących, że octan glatirameru wpływa na opóźnienie progresji choroby pomimo dostępnych danych opublikowanych w okresie sześciu lat od wprowadzenia produktu Copaxone do obrotu. Dane z badań postmarketingowych wskazują, że miejscowe reakcje występujące w miejscu wstrzyknięcia glatirameru mogą być poważne. Octan glatirameru nie ma żadnego wpływu na postęp niepełnosprawności. Lek wydłużył nieznacznie czas między kolejnymi rzutami choroby: każdy pacjent uniknął ok. jednego rzutu przy dwuletnim leczeniu. Zwrócono również uwagę na bardziej uciążliwy dla pacjenta schemat dawkowania octanu glatirameru wymagającego codziennych iniekcji, w porównaniu do interferonu, który podawany jest raz na trzy dni jak również na wyższy koszt octanu glatirameru względem interferonu. W podsumowaniu autorzy rekomendacji stwierdzają, iż w przeciwieństwie do interferonu, glatiramer nie opóźnia początku niepełnosprawności u pacjentów z RRMS, nie jest lepiej tolerowany niż interferon, naraża pacjentów na poważniejsze skutki uboczne i jest mniej dogodny w stosowaniu.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wśród 7 rekomendacji finansowych (dwie nowozelandzkie PHARMAC, brytyjska NICE, francuskie HAS), jedna była negatywna i opierała się na przeglądzie dowodów efektywności klinicznej i kosztowej interferonów beta oraz octanu glatirameru. Trzy z rekomendacji dotyczyły populacji pediatrycznej. Zwracano w nich uwagę m.in. na brak dostępnych badań RCT wskazujących na skuteczność terapii z zastosowaniem interferonów beta i octanu glatirameru u dzieci. Rekomendacje nie odnosiły się do kwestii wydłużenia czasu terapii.²

Nowa Zelandia, Pharmaceutical Management Agency listopad 2010: Zarówno cena preparatu, jak i wielkość środków przeznaczonych na finansowanie interferonu beta-1b (Betaferon) będą zmniejszone. Kryteria dostępu do finansowanego leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru (Copaxone), interferonem beta-1a (Avonex), interferonem beta-1b (Betaferon) zostaną zmienione w celu złagodzenia kryteriów wyłączenia i w celu umożliwienia zmiany terapii i wyboru innego preparatu spośród finansowanych opcji terapeutycznych pacjentom ze stabilną chorobą lub ze zwiększoną częstością nawrotów choroby w ciągu 12 miesięcy leczenia pod warunkiem, że żadne inne kryteria wyłączenia nie są spełnione. Nowe kryteria wyłączenia są następujące:

1. potwierdzony postęp niepełnosprawności, który utrzymuje się przez sześć miesięcy podczas min. rocznego okresu terapii. Progresja choroby jest definiowana jako: – wzrost o 2 liczby punktów w skali EDSS, gdy początkowa liczba punktów w skali EDSS wynosiła 2.0, lub – wzrost o 1,5 liczby punktów w skali EDSS, gdy początkowa liczba punktów w skali EDSS wynosiła 2.5 lub 3,0, lub – wzrost o 1 liczby punktów w skali EDSS, gdy początkowa liczba punktów w skali EDSS wynosiła 3.5 lub więcej, lub
2. stała lub zwiększająca się częstość nawrotów choroby w ciągu 12 miesięcy leczenia (w porównaniu z częstością nawrotów choroby na początku terapii), lub
3. okres ciąży lub laktacji, lub
4. wystąpienie w ciągu 12 miesięcy nietolerancji na interferon beta-1a i/lub interferon beta-1b i/lub octan glatirameru,
5. niestosowanie się do wytycznych dotyczących leczenia - odmowa poddania się każdego roku badaniu oceny przebiegu terapii lub niewyrażenie zgody na przesłanie wyników badań do MSTAC, lub

6. wysoki poziom przeciwciał neutralizujących przeciwko interferonowi beta lub octanowi glatirameru.²

Anglia: The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2004; Multiple Sclerosis - National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. The National Institute for Clinical Excellence (NICE) na podstawie przeglądu dowodów efektywności klinicznej i kosztowej podjął decyzję o nierekomendowaniu interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu stwardnienia rozsianego w Anglii i Walii. Departament Zdrowia i Zgromadzenie Narodowe Walii ustanowiły system podziału ryzyka dla zainteresowanych firm farmaceutycznych w celu finansowania leków stosowanych u części pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Wyboru dokonuje się w oparciu o wytyczne opracowane przez Stowarzyszenie Neurologów (zarówno w przypadku decyzji dotyczącej rozpoczęcia jak i zakończenia leczenia SR, u pacjentów, którzy wyrażą zgodę na terapię oraz którzy będą monitorowani).²

Francja - Haute Autorité de Santé (HAS): Komitet Przejrzystości 2002, 2004. Octan glatirameru jest lekiem zastrzeżonym dla neurologii i wymaga monitorowania w podczas leczenia. Dostępny jest w aptece i szpitalu. W trakcie badań udowodniono jego skuteczność:

1. o 30% zmniejsza częstość rzutów choroby (czas trwania badania 2 lata),
2. o 30% zmniejsza ilość stanów zapalnych w badaniu MRI (czas trwania badania 9 miesięcy),
3. profil bezpieczeństwa do zaakceptowania.

HAS ocenił Copaxone, jako znaczącą innowację w leczeniu pacjentów z postacią nawracająco-rzutową SM i zarekomendował stosowanie glatirameru w przypadku:

1. wystąpienia 1 rzutu jeśli istnieją p/wskazania do leczenia interferonami,
2. w przypadku 2 rzutu jeśli nie można kontynuować leczenia interferonami.

Brak jest danych, na podstawie których można oszacować przydatność Copaxone w przypadku wycofania się z leczenia interferonami oraz opublikowanych badań porównujących glatiramer z interferonami, jak również wyników badań klinicznych dotyczących efektywności glatirameru u pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami. Nie jest możliwe ustalenie profilu efektywności i bezpieczeństwa glatirameru przyjmowanego po zaprzestaniu leczenia interfeferonami. Pacjenci leczeni glatiramerem mają podobną częstość rzutów, jak leczeni interferonem beta. Copaxone refundowany jest na poziomie 65%.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-11977-1/EM/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 85/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 85/2011 z dnia 26 września 2011 r. sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011, AOTM-OT-430-7/2011ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego”, 2011.
3. Charakterystyki Produktów Leczniczych.
4. http://www.nfz.gov.pl/new/art/4191/programy_terapeutyczne_2009.pdf