



## **Rekomendacja nr 71/2011**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**z dnia 26 września 2011 r.**

**w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej**

**„leczenie stwardnienia rozsianego” do wykazu świadczeń**

**gwarantowanych**

**z zakresu programów zdrowotnych**

**Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego 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.), w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, do 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.), w zakresie oraz warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia.

Wnioskowany projekt programu zdrowotnego poprawia obecną sytuację w zakresie dostępu pacjentów do terapii, poprzez rozszerzenie grupy docelowej.

Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach przedmiotowego programu są skuteczne (istotnie redukują liczbę rzutów choroby i opóźniają jej progresję) oraz stosunkowo bezpieczne.

Prezes Agencji nie wnosi uwag do zmian proponowanych w projekcie nowelizowanego programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

### **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 SM 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.<sup>2</sup>



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

- Postać rzutowo-remisyjna (*relapsing remitting MS; RRMS*). Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia. W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać choroby.
- Postać pierwotnie postępująca (*primary progressive MS; PPMS*). W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu klinicznego.
- Postać wtórnie postępująca, będącą wypadkową dwóch wyżej wymienionych (*secondary progressive MS; SPMS*). W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego.
- Postać pierwotnie postępująca z rzutami (*progressive relapsing MS; PRMS*). Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniającej kryteria rzutu występują sporadycznie.

Najczęstsze objawy występujące w przebiegu SM to: niedowłady piramidowe 90%, zaburzenia czucia 85%, zaburzenia koordynacji 70%, zaburzenia kontroli zwieraczy 65%, zaburzenia ostrości widzenia 60%, zawroty głowy 60%, oczopląs 50%, skurcze mięśniowe 50%, zespół zmęczeniowy 50%, podwójne widzenie 30%, dyzartria 25%, dysfagia 10%.<sup>2</sup>

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się 10-punktową rozszerzoną skalę niesprawności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS), w której 0 oznacza brak objawów, a 10 – zgon spowodowany chorobą. Zakres 0-5,5 pkt. – chory chodzi samodzielnie, 6,0-6,5 pkt. – chory chodzi, podpierając się z jednej lub obu stron,  $\geq 7,0$  pkt. – chory przemieszcza się za pomocą wózka inwalidzkiego lub nie jest w stanie opuścić łóżka.<sup>2</sup>

Ze względu na dużą zmienność przebiegu SM rokowanie jest trudne do określenia i często niepewne. Niepomyślnie jest natomiast rokowanie w postaci pierwotnie i wtórnie postępującej. W przypadku wystąpienia rzutu choroby poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg nawracająco-zwalniający i 50% w postępującej fazie choroby. 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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.

### **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 wielośrodkowych, 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, nawet 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 cytostatyyczny lek antracyklinowy: mitoksantron, z zachowaniem środków ostrożności charakterystycznych dla leków cytostatycznych, w tym ze stałym nadzorem kardiologicznym.<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

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.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

Mechanizm(-y) działania octanu glatirameru 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. Z uwagi na brak perspektywnych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych i farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży, projekt wnioskowanego programu zdrowotnego wyłącza ten produkt leczniczy ze stosowania w populacji pediatrycznej.<sup>3</sup>

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”.<sup>2</sup>

### Proponowane zmiany w dotychczasowych zapisach programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego”:

1. Zniesienie punktowego systemu kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie, w zakresie punktacji przyznawanej za wiek świadczeniobiorcy, co skutkuje przesunięciem dolnej granicy kwalifikacji pacjentów do programu z 21 punktów na 15;
2. Wydłużenia czasu leczenia w programie z 3 do 5 lat;
3. Obniżenie wieku kwalifikującego do leczenia w programie o 4 lata, co pozwoli na kwalifikację do leczenia w programie pacjentów od 12 roku życia.

### Efektywność kliniczna

Należy zauważyć, że cele opracowania poszczególnych analiz klinicznych zawartych w raportach podmiotów odpowiedzialnych przedłożonych analitykom Agencji są różne. Włączone przez podmioty

odpowiedzialne do analiz dowody są kompletne w odniesieniu do poszczególnych celów opracowań, jednak nie odpowiadają w pełni problemowi decyzyjnemu wskazanemu w zleceniu Ministra Zdrowia. Stąd na ich podstawie wnioskować można jedynie odnośnie jednej z zaproponowanych w programie leczenia stwardnienia rozsianego zmian: wydłużenia czasu trwania terapii.

Informacje z raportu COPAXONE: W badaniach obserwacyjnych z długim horyzontem czasowym (> 5 lat) w kolejnych latach terapii zaobserwowano zachowanie niskiego wskaźnika rzutów choroby oraz dobry stan sprawności ruchowej - ocena w skali EDSS była stabilna lub nastąpiła poprawa u ponad połowy pacjentów do 2/3 pacjentów (w zależności od badania). Terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów.<sup>2</sup>

Informacje z raportu AVONEX: Wyniki większości długookresowych 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- $\beta$  w porównaniu do pacjentów z krótszym okresem leczenia lub pacjentów nie leczonych IFN- $\beta$ .

Długoterminowa ocena kliniczna poszczególnych preparatów IFN- $\beta$  (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).<sup>2</sup>

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- $\beta$ -1a jest dobrze tolerowany również w długim okresie leczenia, a częstość związanych z nim działań niepożądanych zmniejsza się w miarę wydłużenia okresu leczenia.<sup>2</sup>

#### Populacja pediatryczna

Z uwagi na zmiany zaproponowane w nowelizacji programu leczenia stwardnienia rozsianego, zidentyfikowano badania oceniające efekt leczenia IFN- $\beta$  lub octanem glatirameru u pacjentów poniżej 16 roku życia. Wykazały one spadek częstości rzutów i stabilizację stopnia niepełnosprawności w trakcie terapii [Mikaeloff 2001, Pohl 2004, Ghezzi 2005]. Podkreślano dobrą tolerancję leków. Efekty niepożądane (objawy grypopodobne, niewielka leukopenia lub wzrost aktywności transaminaz we krwi) miały charakter przemijający i tylko w pojedynczych przypadkach stanowiły przyczynę odstąpienia od dalszego leczenia.<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Informacje z raportu COPAXONE: W długofalowej ocenie bezpieczeństwa nie wyróżniono specyficznych działań niepożądanych ujawniających się dopiero na skutek długiego podawania octanu glatirameru (...). Działania niepożądane, które uważano za związane z leczeniem były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból, guzki, obrzęk) oraz objawy związane z natychmiastową reakcją po wstrzyknięciu (np. rozszerzenie naczyń krwionośnych, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia lub duszność). Nic nie wskazywało by u pacjentów poddanych terapii octanem glatirameru wystąpiły zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego, wątroby lub czynności nerek, jak również immunosupresja, choroba nowotworowa lub inne choroby autoimmunologiczne.<sup>2</sup>

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. Nie stwierdzono istotnych różnic odnośnie występowania pozostałych działań niepożądanych.<sup>2</sup>

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%) i tylko nieznacznie różniła się pomiędzy grupami stosującymi mniejszą lub większą dawkę interferonu beta-1a, by na koniec obserwacji osiągnąć poziom 23,6%. W ciągu pierwszych dwóch lat badania PRISMS zapalenie w miejscu iniekcji wystąpiło u 66% pacjentów stosujących interferon beta-1a, by w końcowym etapie (PRISMS-LTFU) odsetek ten wynosił 18%. 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. W kolejnych latach leczenia odsetek ten zmniejszał się do odpowiednio 15% i 14% pacjentów. Depresja występowała u podobnego odsetka pacjentów (około 23%) bez względu na wielkość administrowanej dawki. W końcowym etapie badania, depresja odnotowana została tylko u jednego (0,4%) pacjenta. W przypadku pozostałych działań niepożądanych (ból głowy, objawy grypopodobne, nieżyt nosa, zmęczenie, ból mięśni, sztywność, gorączka) wykazano zmniejszanie się częstości ich występowania w czasie.<sup>2</sup>

Odnośnie populacji pediatrycznej w publikacjach dotyczących badań oceniających efekt leczenia interferonem  $\beta$  (IFN  $\beta$ ) lub octanem glatirameru u pacjentów poniżej 16 roku życia podkreślano dobrą tolerancję leków. Efekty niepożądane (objawy grypopodobne, niewielka leukopenia lub wzrost aktywności transaminaz we krwi) miały charakter przemijający i tylko w pojedynczych przypadkach stanowiły przyczynę odstąpienia od dalszego leczenia, (Pokryszko-Dragan 2010).<sup>2</sup>

Pozostałe informacje zebrane z różnych publikacji.<sup>2</sup>

U pacjentów z SM obserwuje się zwiększenie ryzyka wystąpienia depresji. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących IFN- $\beta$  (Stenager 2011). Wyniki badania obejmującego pacjentów z SM przyjmujących Copaxone, pacjentów z remisją SM nie leczonych 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 IFN $\beta$ -1b, ale bywają też obserwowane u pacjentów otrzymujących octan glatirameru. Stąd 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- $\beta$  mogą utrzymywać się już po zakończeniu terapii IFN- $\beta$  i wpływają na kliniczną aktywność choroby. Uwidacznia się to wzrostem częstości rzutów, szybszym postępem niepełnosprawności i jest wspierane obserwacjami, że powrót do terapii IFN $\beta$  po jej zaprzestaniu wymaga bardziej agresywnego leczenia (van Gilli 2010). IFN $\beta$ -1b nie zwiększa ryzyka osteoporozy – nie wpływa na gęstość kości (BMD), nawet u pacjentów przyjmujących sterydy (Varoglu 2010).<sup>2</sup>

Działania niepożądane występujące wg ChPL bardzo często:

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.<sup>2,3</sup>

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.<sup>2,3</sup>

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.<sup>2,3</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Informacje z raportu AVONEX: Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania 4-letniej terapii z 2-letnią terapią INF beta-1a w dożywotnim horyzoncie czasowym: oszacowana różnica w QALY wyniosła 0,2023 QALY, na korzyść 4-letniej terapii IFNβ-1a. 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 IFNβ-1a oraz ■■■ PLN dla 2-letniej terapii IFNβ-1a. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania 4-letniej terapii IFNβ-1a zamiast 2-letniej terapii IFNβ-1a w przypadku perspektywy NFZ wynosi ■■■ PLN. Dla porównania 5-letniej terapii z 3-letnią terapią IFNβ-1a w dożywotnim horyzoncie czasowym oszacowana różnica w QALY pomiędzy 5-letnią terapią IFNβ-1a a 3-letnią terapią IFNβ-1a wynosi 0,1854 QALY, na korzyść 5-letniej terapii IFNβ-1a. Różnice te nie są istotne statystycznie. Koszty z perspektywy NFZ w dożywotnim horyzoncie czasowym kształtują się na poziomie ■■■ PLN w przypadku 5-letniej terapii IFNβ-1a oraz ■■■ PLN dla 3-letniej terapii IFNβ-1a. W przypadku perspektywy NFZ inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania 5-letniej terapii IFNβ-1a zamiast 3-letniej terapii IFNβ-1a wynosi ■■■ PLN.<sup>2</sup>

Informacje z raportu REBIF: W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w schemacie zakładającym przedłużoną do 5 lat refundację interferonu β-1a jest równy ■■■ PLN, a w przypadku stosowania tego leku przez 3 lata – ■■■ PLN. Średnie przeżycie skorygowane o jakość w schemacie 5-letniego programu wynosi 12,09 QALY, natomiast w scenariuszu aktualnym 11,83 QALY. Uzyskana wartość parametru ICER wynosi ok. ■■■ PLN. Średnie przeżycie nieskorygowane użytecznością w schemacie uwzględniającym program 5-letni wynosi 19,58 lat, a w scenariuszu aktualnym jest to 19,47 lat. Obliczona na tej podstawie różnica w efektywności pomiędzy porównywanymi scenariuszami wynosi 0,11 roku. Uzyskana wartość parametru ICER wyniosła ■■■ PLN. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała poprawną stabilność modelu oraz stosunkowo niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.<sup>2</sup>

Informacje z raportu COPAXONE: Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dla przyjętej perspektywy w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że czas trwania terapii w programie zostaje wydłużony do 5 lat, 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.

### **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 stwardnienia rozsianego wyniósł 29 705, 22 PLN.<sup>4</sup>

Określenie wielkości populacji docelowej użytej w obliczeniach oparte jest na danych z raportów podmiotów odpowiedzialnych, które szacują ją na podstawie wolumenu sprzedaży oraz powołują się na dane uzyskane z NFZ. Wielkości te mieszczą się w przedziale ■■■ pacjentów leczonych w ramach programu.

Informacje z raportu AVONEX: W przypadku podjęcia decyzji o wydłużeniu czasu trwania finansowanej ze środków publicznych terapii interferonem beta z 24 do 48 miesięcy (z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy) prognozowane wydatki wynosić będą ■■■ PLN w roku 2011 oraz ■■■ PLN w roku 2015. Wydatki NFZ w przypadku wydłużenia czasu finansowanej terapii będą wyższe o ■■■ PLN w roku 2011 oraz o ■■■ PLN w roku 2015.<sup>2</sup>

Informacje z raportu REBIF: W wariantcie podstawowym analizy, w scenariuszu nowym, zakładającym przedłużenie stosowania interferonu beta-1a z 36 miesięcy do 60 miesięcy (najdłuższy okres leczenia interferonem w nowym TPZ) koszty te osiągną poziom ■ PLN. Przewidywane roczne, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2012-2014 wyniosą kolejno ■ PLN, ■ PLN i ■ PLN. Wydatki związane ze stosowaniem samych preparatów Rebif, w scenariuszu nowym, zakładającym możliwość wydłużenia terapii o 2 lata, koszty te wzrosną do ■ PLN. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2012-2014 związane z preparatami Rebif wyniosą kolejno ■ PLN, ■ PLN i ■ PLN.<sup>2</sup>

Informacje z raportu BETAFERON: Przewidywane obciążenia budżetowe związane z prowadzeniem obecnego programu oszacowano na ok. ■ PLN rocznie. W scenariuszu podstawowym wprowadzenie zmian w programie „Leczenie SM” będzie wiązało się ze zwiększeniem liczby pacjentów w nowym, pięcioletnim okresie leczenia do ok. ■ w 2012 r., ■ w 2013 r. oraz ■ w 2014 r. W porównaniu ze scenariuszem istniejącym, wydatki NFZ związane z prowadzeniem programu wzrosną o ■ PLN w roku 2012 oraz o ■ PLN w dwóch kolejnych latach. Wyniki scenariusza minimalnego wskazują, że liczba pacjentów w pięcioletnim programie leczenia SM będzie wynosiła ok. ■ w 2012 r.; ■ w 2013 r. oraz ■ w 2014 r. W scenariuszu maksymalnym natomiast, przewidywaną liczbę pacjentów w pięcioletnim programie leczenia SM oszacowano na ok. ■ w 2012 r.; ■ w 2013 r. oraz ■ w 2014 r. W porównaniu ze scenariuszem istniejącym, wydatki NFZ związane z prowadzeniem programu wzrosną o ■ PLN w roku 2012, ■ PLN oraz o ■ PLN w roku 2012 oraz o ■ PLN w dwóch kolejnych latach odpowiednio dla scenariusza minimalnego i maksymalnego.<sup>2</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych: polską PTN, wytyczne amerykańskie AAN, brytyjskie NICE, duńskie IRF, niemieckie MSTCG, AWMF, francuskie Prescire, 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.<sup>2</sup>

Cztery spośród rekomendacji klinicznych były negatywne (Prescire International 2010, 2009, 2007, 2004). Zwracano w nich uwagę m.in. na brak wystarczających dowodów na wpływ octanu glatirameru na opóźnienie progresji choroby.<sup>2</sup>

#### Populacja periatryczna

Zalecenia *International Pediatric MS Study Group*, Niemcy, Gottingen 2010; Center for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescents

Leczenie ostrego ataku: The International Pediatric MS Study Group zaleca leczenie występujących u dzieci zaburzeń czynności układu nerwowego za pomocą metyloprednizolonu w dawce 20-30 mg/kg/dobę w 1-2 infuzjach wykonywanych rano, przez okres 3-5 dni. W przypadku braku poprawy zaleca się ponowienie terapii metyloprednizolonem. U dzieci z ciężkimi rzutami, u których w dalszym ciągu nie obserwowana jest poprawa po zastosowaniu wysokich dawek steroidów, sugeruje się wykonanie plazmaferezy.

Modyfikacji przebiegu choroby (DMT): Wg *The International Pediatric MS Study Group* leczenie modyfikujące należy rozpocząć u wszystkich chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby, definiowaną jako więcej niż jeden nawrót choroby w okresie 1-2 lat i występowanie nowych zmian w obrazie T2 lub widocznych po podaniu gadolinu. Aby uniknąć leczenia pacjentów z ostrym demielinizacyjnym zapaleniem mózgu i rdzenia, terapia nie powinna być rozpoczynana do czasu wystąpienia drugiego lub trzeciego rzutu choroby. Lekami stosowanymi w pediatrii w celu modyfikacji przebiegu choroby jest podskórnie i domięśniowo podawany interferon  $\beta$  1a (INFB-1a),

podskórnice podawany interferon  $\beta$ - 1b (INFB-1b) oraz octan glatirameru (OG). Brak dostępnych badań RCT wskazujących na skuteczność terapii z zastosowaniem tych preparatów u dzieci. Nie ma też badań porównawczych, wskazujących na przewagę któregoś z leków. Z tego powodu wybór leku różni się w zależności od kliniki. W badaniach badania retrospektywnych, otwartych wykazano bezpieczeństwo i tolerancję INFB-1a i INFB-1b podawanych podskórnice i domięśniowo, u dzieci ze stwardnieniem rozsianym. *The International Pediatric MS Study Group* zaleca, by dawka leku była odpowiednio dostosowana dla pacjentów pediatrycznych, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Na podstawie wyników badań, OG został uznany za bezpieczny i dobrze tolerowany u dzieci chorych na SM (Kornek 2003, Krupp 2007). Wg *International Pediatric MS Study Group* eskalacja dawki nie jest konieczna. Po 6 miesiącach terapii z zastosowaniem INF beta lub OG powinno dokonać się oceny jej skuteczności. Jeśli choroba nie postępuje, ale obserwuje się ciężkie działania niepożądane, zaleca się zmianę leku immunomodulującego (INF beta na OG lub odwrotnie). W przypadku obserwowanego postępu choroby i występowaniu ciężkich działań niepożądanych, zalecana jest eskalacja dotychczasowej terapii.<sup>2</sup>

Banwell 2011: Therapies for MS: considerations in the pediatric patients: Modele opieki pediatrycznej w stwardnieniu rozsianym : Rozróżnione zostały dwa potencjalne podejścia do opieki:

- 1) „start słaby i eskalacja” - model oparty na aktywności choroby będący obecnie standardem postępowania dla większości dzieci oraz
- 2) „start silny i podtrzymywanie” – model z zastosowaniem dużej immunosupresji, po której następuje podtrzymywanie remisji poprzez stosowanie słabszego leku. Ostry atak choroby leczony jest zazwyczaj z zastosowaniem kortykosteroidów. Dożylnie podawane immunoglobuliny lub plazmafereza stosowane są w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu ataków lub u tych dzieci, u których nie zaobserwowano poprawy po terapii kortykosteroidami. W leczeniu immunomodulującym dzieci z SM stosuje się interferony beta oraz octan glatirameru. Leczenie należy rozpocząć natychmiast po potwierdzeniu diagnozy SM. Potwierdzona obecność neutralizujących przeciwciał przeciwko IFN beta znacznie obniża skuteczność leczenia i powinna skłonić do odstawienia leku. W sytuacji "nieodpowiedniej odpowiedzi" na leczenie pierwszej linii, decyzja dotyczy wyboru innego leku pierwszej linii (przejście z OG do IFN beta lub odwrotnie) lub przejścia do silniejszej terapii.<sup>2</sup>

Ghezzi 2010, The management of multiple sclerosis in children: European consensus document Leczenie dzieci z zastosowaniem IFN beta jest lepiej tolerowane, jeżeli rozpoczęto je stosując 25-50% dawki dla dorosłych, a następnie, w ciągu 2-3 miesięcy, stopniowo zwiększano dawkę do uzyskania pełnej dawki dla dorosłych. Octan glatirameru od samego początku leczenia może być przepisany w pełnej dawce (20 mg/dobę przez wstrzyknięcie podskórne).

- leczenie IFN beta lub OG powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów z aktywną RRMS, niezależnie od wieku;
- leczenie powinno być rozpoczęte wcześnie, zazwyczaj w momencie potwierdzenia diagnozy;
- funkcje nerek i układu krwiotwórczego powinny być monitorowane regularnie, a w razie potrzeby terapia IFN beta powinna być przerwana;
- należy monitorować pacjentów w celu potwierdzenia klinicznej skuteczności leczenia, przy zastosowaniu ujednoczonej definicji niepowodzenia leczenia;
- pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia leczenia powinni być rozważeni jako kandydaci do leczenia drugiego rzutu;
- stosowanie terapii drugiego rzutu u dzieci i młodzieży powinno być ściśle monitorowane zgodnie z określonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia SM;
- międzynarodowy rejestr leczenia stosujący zdefiniowane metody pomiaru wyników byłby pomocny w określeniu optymalnej terapii dla dzieci z SM.<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wśród zidentyfikowanych 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 odnoszą się do kwestii wydłużenia czasu terapii.<sup>2</sup>

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, interferonem beta-1a, interferonem beta-1b 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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

Haute Autorité de Santé (HAS): Komitet Przejrzystości 2002, 2004. Octan glatirameru jest lekiem zastrzeżonym dla neurologii i wymaga monitorowania podczas leczenia. Dostępny jest w aptece i szpitalu. W trakcie badań udowodniono jego skuteczność: -o 30% zmniejsza częstość rzutów choroby (czas trwania badania 2 lata); - o 30% zmniejsza ilość stanów zapalnych w badaniu MRI (czas trwania badania 9 miesięcy);-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.
- Copaxone refundowany jest na poziomie 65%.<sup>2</sup>

### **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 zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku przedmiotowego zlecenia, do 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.), zgodnie z art. 31 c ust. 1 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 86/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” jako świadczenia gwarantowanego.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 86/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” jako świadczenia gwarantowanego.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011, AOTM-OT-430-7/2011 ws. 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](http://www.nfz.gov.pl/new/art/4191/programy_terapeutyczne_2009.pdf)