



**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**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.

Uzasadnienie

W proponowanym programie leczenia stwardnienia rozsianego prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w stanowiskach z 23. sierpnia 2007 r. i 6. sierpnia 2008 r. Po zapoznaniu się z przedstawionymi dowodami naukowymi Rada podtrzymuje dotychczasowe stanowiska dotyczące leków stosowanych w programie. Ponadto nowy program likwiduje błędy aktualnie prowadzonego programu takie, jak punktacja faworyzująca młodszych pacjentów, dopuszcza do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia i wydłuża maksymalny czas leczenia do 5 lat.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 31. marca 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-11977-1/EM/11) i raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-OT-431-9/2011, AOTM-OT-430-7/2011.¹

Program zdrowotny leczenia chorych na stwardnienie rozsiane nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Rady Konsultacyjnej, natomiast poszczególne substancje czynne proponowane w ramach opiniowanego projektu stanowiły przedmiot posiedzeń Rady w dniach: 23. sierpnia 2007 r. (interferon beta-1a i interferon beta-1b – Uchwała nr 01/2007: zalecono finansowanie warunkowo; octan glatirameru: zalecono niefinansowanie) i 6. sierpnia 2008 r. (ponowna ocena octanu glatirameru – Uchwała nr 42/11/2008: zalecono finansowanie ze środków publicznych).^{2,3} Ponadto niniejsze stanowisko dotyczące kwalifikacji opiniowanego (nowego) programu zdrowotnego zostało poprzedzone stanowiskiem w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych programu leczenia stwardnienia rozsianego w jego dotychczasowej postaci.⁴

Problem zdrowotny

Zgodnie z przedstawionym projektem program adresowany jest do chorych z rozpoznaniem postaci rzutowej stwardnienia rozsianego (rozpoznanie w oparciu o kryteria McDonald, w tym badanie rezonansem magnetycznym przed i po kontraście). Szczegółowe kryteria włączenia są zróżnicowane dla poszczególnych leków stosowanych w programie i pozostały niezmiennione w stosunku do aktualnie działającego programu, z wyjątkiem obniżenia minimalnego wieku umożliwiającego kwalifikację do programu z 16. do 12. roku życia. Proponuje się również zniesienie punktowego systemu kwalifikacji w zakresie punktacji wieku świadczeniobiorcy, który w obecnej postaci programu faworyzuje młodszych pacjentów.⁵



Stwardnienie rozsiane (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. Objawy występujące w przebiegu SM obejmują: niedowłady piramidowe, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji, zaburzenia kontroli zwieraczy, zaburzenia ostrości, widzenia, zawroty głowy, oczopląs, skurcze mięśniowe, zespół zmęczeniowy, podwójne widzenie, dyzartrię i dysfagię. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.^{1,6-8}

Wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postaci choroby: rzutowo-remisyjną, pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą i pierwotnie postępującą z rzutami. Opiniowany program adresowany jest do pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną (rzutową, ustępująco-nawracającą, nawracająco-zwalniającą). 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 (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania organizmu przy gwałtownym przemęczeniu, po gorącej kąpeli, a także w wyniku urazu czy stresu). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać SM.^{1,6-8}

Ze względu na dużą zmienność przebiegu SM rokowanie jest trudne do określenia i często niepewne. Najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu. 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 roku życia, 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 jedynie połowa z nich może pracować.^{1,6-8}

Obecna standardowa terapia

Aktualnie w Polsce funkcjonuje program zdrowotny finansowany z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w którym pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM mogą być leczeni następująco:

- pierwszy wybór: leczenie interferonem beta-1a (s.c. lub i.m.; produkty lecznicze: Avonex i Rebif) lub interferonem beta-1b (s.c.; produkty lecznicze: Betaferon i Extavia);
- w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań dla stosowania interferonów beta lub niepowodzenia lub nietolerancji interferonów beta: leczenie octanem glatirameru (s.c.; produkt leczniczy Copaxone).

Interferon beta jest glikoproteiną, którym głównym źródłem w organizmie są fibroblasty. Sztucznie otrzymywane interferony beta – beta-1a i beta-1b – różnią się między innymi metodą wytwarzania i aktywnością. Mechanizm leczniczego działania interferonów beta nie został w pełni wyjaśniony. Głównym mechanizmem wydaje się być antagonizowanie endogennego działania interferonu gamma – jednego z głównych mediatorów prozapalnych w stwardnieniu rozsianym.⁹

Glatiramer jest mieszaniną syntetycznych polipeptydów złożonych z 4 aminokwasów: L-alaniny, kwasu L-glutaminowego, L-lizyny i L-tyrozyny. Dokładny mechanizm działania octanu glatirameru nie jest znany; postuluje się działanie poprzez indukcję swoistych antygenowo względem białek mieliny supresorowych limfocytów T oraz hamowanie kompetencyjne układu MHC klasy II dla białek mieliny.⁹

Opis świadczenia

W zakresie proponowanych interwencji lekowych (substancje czynne, dawkowanie) opiniowany program jest identyczny z aktualnie działającym, z wyjątkiem wydłużenia maksymalnego czasu leczenia w programie do 5 lat (aktualnie jest: 3 lata).⁵

Efektywność kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o analizy efektywności klinicznej (przeglądy systematyczne) przedstawione przez podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych Avonex (interferon beta-1a, i.m.) i Rebif (interferon beta-1a, s.c.) i Copaxone (octan glatirameru). Analizowano również dodatkowe badania odnalezione przez Agencję, przeprowadzone w populacji pediatrycznej.¹

Do przeglądu systematycznego dokumentującego długoterminową skuteczność interferonu beta-1a – Avonex włączono badania kliniczne, w których porównywano interferon beta-1a - Avonex z placebo/odstąpieniem od leczenia, interferonem beta-1a – Rebif lub interferonem beta-1b oraz badania jednoramienne, przeprowadzone w populacji z SM rzutowo-remisyjnym; wymagany okres leczenia wynosił co najmniej 4 lata. Przedstawiono 17 badań bez randomizacji, w tym 5 badań porównujących leczenie interferonem beta-1a - Avonex z odstąpieniem od leczenia interferonem, i 12 badań, w których produkt Avonex porównano z innymi interferonami beta. Wyniki większości przedstawionych długoterminowych badań obserwacyjnych wskazują na statystycznie istotną redukcję liczby rzutów, opóźnienie progresji choroby wg EDSS i progresji do postaci wtórnie postępującej SM u pacjentów dłużej stosujących interferon beta w porównaniu do pacjentów z krótszym okresem leczenia lub nieleczonych interferonem beta. Długoterminowa ocena kliniczna poszczególnych interferonów beta wskazuje na ich porównywalną skuteczność; w niektórych badaniach produkt Avonex wykazywał przewagę nad produktem Betaferon pod względem utraty pacjentów z badania (niższy odsetek utraconych pacjentów).¹

Do przeglądu systematycznego dokumentującego długoterminową skuteczność interferonu beta-1a – Rebif włączono badania kliniczne, w których porównywano interferon beta-1a – Rebif z placebo lub „standardową opieką medyczną” rozumianą jako leczenie objawowe, immunosupresyjne i podawanie glikokortykosteroidów oraz badania obserwacyjne, w tym badania bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w populacji z SM rzutowo-remisyjnym; wymagano co najmniej 3-letniego okresu obserwacji; uwzględniano również badania, w których łącznie oceniano różne interferony beta, bez możliwości wyodrębnienia danych dla produktu Rebif. Przedstawiono 13 publikacji, opisujących wyniki 1 badania z randomizacją i 6 badań obserwacyjnych. Wyniki badań potwierdzają utrzymywanie się skuteczności klinicznej interferonu w zakresie: częstości występowania rzutów choroby, spowolnienia progresji choroby i niewydolności ruchowej oraz zmian w badaniu rezonansu magnetycznego mózgowia.¹

Do przeglądu systematycznego dokumentującego skuteczność octanu glatirameru włączono badania kliniczne z randomizacją, w których porównywano octan glatirameru z interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b, w zdefiniowanych dawkach, przeprowadzone w populacji z SM rzutowo-remisyjnym. Do analizy włączano również również badania obserwacyjne z ponad 5-letnią obserwacją oraz badania obserwacyjne, w których badano jakość życia pacjentów. Przedstawiono 2 RCT dla porównania octanu glatirameru z interferonem beta-1b, 1 RCT dla porównania z interferonem beta-1a, 3 RCT dla porównania z placebo, 3 badania obserwacyjne z obserwacją przekraczającą 5 lat oraz 3 badania obserwacyjne dotyczące jakości życia. W 2-letnim horyzoncie czasowym wykazano porównywalną efektywność kliniczną octanu glatirameru i interferonów beta pod względem progresji w skali EDSS i punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia rzutu choroby. Ocena stanu zaawansowania stwardnienia rozsianego za pomocą badania MRI wykazała skuteczniejszą kontrolę zmian widocznych w obrazie T2 za pomocą interferonu beta, jednakże odsetek pacjentów bez nowych ognisk demielinizacji i zmian typu CAL był porównywalny pomiędzy ocenianymi interwencjami. 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).¹

Badania oceniające efekt leczenia interferonami beta lub octanem glatirameru u pacjentów w wieku poniżej 16. roku życia wykazały spadek częstości rzutów i stabilizację stopnia niepełnosprawności w trakcie terapii.¹

Agencja przeprowadziła przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia modyfikującego przebieg SM. Przeanalizowano treść 15 rekomendacji klinicznych. 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. Cztery spośród 15 rekomendacji klinicznych były negatywne - zwracano w nich uwagę m.in. na brak wystarczających dowodów na wpływ octanu glatirameru na opóźnienie progresji choroby.¹

W oparciu o analizę przedstawionych dowodów naukowych Rada Konsultacyjna podtrzymuje dotychczasowe stanowisko w odniesieniu do efektywności klinicznej interferonów beta i octanu glatirameru we wskazaniach, w jakich wymienione leki będą stosowane w opiniowanym programie.^{3,4}

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych bardzo często odnotowywane działania niepożądane interferonu beta-1b (Betaferon i Extavia) obejmują zespół objawów grypopodobnych, dreszcze, gorączkę oraz reakcję, stan zapalny i ból w miejscu wstrzyknięcia. Podawanie podskórne interferonu beta-1a (Rebif) bardzo często powoduje neutropenię, limfopenię, leukopenię, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, stany zapalne i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne oraz bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz. Interferon beta-1a podawany domięśniowo (Avonex) powoduje bardzo często ból głowy, objawy grypopodobne, dreszcze i pocenie się.^{1,10-13}

Z badań włączonych do analiz bezpieczeństwa przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne właściwe dla interferonów beta wynika, że częstość działań niepożądanych związanych z terapią tymi lekami zmniejsza się w miarę wydłużenia okresu leczenia. Z przeglądu przedstawionego dla octanu glatirameru wynika, że w badaniach typu RCT u pacjentów leczonych octanem glatirameru częściej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia niż w grupach przyjmujących interferony beta, natomiast znacznie rzadziej - objawy grypopodobne. W badaniach obserwacyjnych z co najmniej 5-letnią obserwacją stwierdzano, że terapia octanem glatirameru była dobrze tolerowana, a odnotowane działania niepożądane zgodne z ChPL.¹

W oparciu o analizę przedstawionych dowodów naukowych Rada Konsultacyjna podtrzymuje dotychczasowe stanowisko w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania interferonów beta i octanu glatirameru we wskazaniach, w jakich wymienione leki będą stosowane w opiniowanym programie.^{3,4}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Ocenę opłacalności stosowania leków uwzględnionych w opiniowanym programie przeprowadzono w oparciu o analizy ekonomiczne przedstawione przez podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych Avonex i Rebif (interferony beta-1a) i Copaxone (octan glatirameru).¹

Według oszacowań przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny dla produktu Copaxone (analiza minimalizacji kosztów) terapia octanem glatirameru w przeliczeniu na jednego pacjenta generuje niższe wydatki płatnika publicznego niż leczenie interferonem beta-1a i interferonem beta-1b, o – odpowiednio – [] i [] zł, w horyzoncie 5 lat. Wspomniana analiza nie odpowiada jednak rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu, tj. opłacalności wydłużenia leczenia w programie, w którym octan glatirameru podawany jest wyłącznie w populacji, u której ze względu na nieskuteczność lub nietolerancję zastosowanie interferonu beta nie jest właściwe. W dwóch pozostałych analizach ekonomicznych oszacowano inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku

życia w pełnym zdrowiu (QALY), wynikający z zastąpienia 3-letniej terapii interferonem beta-1a, podawanym podskórnie (Rebif) lub domięśniowo (Avonex) 5-letnią terapią tym samym lekiem. Wartość współczynnika ICUR dla 5-letniej terapii produktem Rebif oszacowano na ponad ██████ zł, a produktem Avonex – na ponad ██████ zł. Wyniki żadnej z przedstawionych analiz nie wykazują opłacalności wprowadzenia opiniowanego programu (ze względu na nieadekwatność analizy do rozważanego problemu w przypadku octanu glatirameru oraz na przekroczenie progu opłacalności terapii w przypadku interferonów beta-1a; żaden z podmiotów odpowiedzialnych właściwych dla dostępnych na rynku interferonów beta-1b nie przedstawił analizy ekonomicznej).¹

Analizy wpływu na budżet zostały przedstawione przez podmioty odpowiedzialne dla produktów Copaxone, Rebif, Avonex i Betaferon. Założenia ostatniej z wymienionych analiz w największym stopniu odpowiadały założeniom opiniowanego programu zdrowotnego. W analizie uwzględniono koszty leków i obsługi programu. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wprowadzenie zmian w programie leczenia SM spowoduje wzrost wydatków z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia o ██████ zł w roku 2012 oraz o ██████ zł w dwóch kolejnych latach.¹

Na 7 odnalezionych rekomendacji finansowych tylko jedna była negatywna wobec finansowania interferonu beta i octanu glatirameru (dotycząca finansowania w Anglii i Walii). 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.¹

Dodatkowe uwagi Rady

Rada nie wnosi uwag do zapisów programu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego””. Raport nr: AOTM-OT-431-9/2011, AOTM-OT-430-7/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, wrzesień 2011.
2. Rada Konsultacyjna AOTM. Uchwała 01/2007 Rady Konsultacyjnej AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym (SM). Data rozpatrywania: 23 sierpnia 2007 r.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Uchwała nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r. w sprawie finansowania octanu glatirameru (Copaxone®) w leczeniu stwardnienia rozsianego.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 85/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego”.
5. Projekt programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35). Załącznik nr 53 do Raportu nr AOTM-OT-431-9/2011, AOTM-OT-430-7/2011.
6. Selmaj K. Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. Polski Przegląd Neurologiczny 2005, tom 1, 3, 118.123.
7. Sadiq S.A. Stwardnienie rozsiane w: Neurologia Merritta, Tom 3, Rowland L.P. (red.), Kwieciński H., Kamińska A. M. Wyd. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008, str. 963-984.
8. Członkowska A., Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozsiane w: Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2010 Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, str. 1969-1972.
9. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii. Wyd. XIX. Medical Tribune Polska Sp. z o.o.: Warszawa, 2009.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Extavia.
12. Charakterystyka produktu leczniczego Rebif.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Avonex.