



**Uchwała 31/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.
w sprawie finansowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu
reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów
z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie
innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby,
w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych stosowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa.

Uzasadnienie rekomendacji

Stosowanie abataceptu u chorych z RZS nie zostało jeszcze dobrze przebadane. W szczególności zwraca uwagę brak bezpośrednich porównań z innym lekiem tej samej grupy. Jednocześnie częstość występowania działań niepożądanych jest znacząca. Leczenie abataceptem, który mógłby zastąpić stosowany obecnie rituksimab, mający podobny profil bezpieczeństwa i efektywność kliniczną, wiązałoby się z wyższymi kosztami. Dlatego należy uznać, że dostępne obecnie dane nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania abataceptu we wnioskowanym wskazaniu.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na podstawie pisma z Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13.02.2008r oraz wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną, układową, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej, z symetrycznym zapaleniem błony maziowej stawów oraz ze zmianami pozastawowymi i powikłaniami dotyczącymi innych narządów. Dotyczy 0,8% – 2% ogólnej populacji. Roczna zachorowalność wynosi 60 – 80 przypadków/100000. W Polsce choroba jest przyczyną niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 tysięcy osób. Po 5 latach choroby 50% chorych na RZS traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Obecna, standardowa terapia

W leczeniu RZS stosuje się wiele leków, z których podstawowe znaczenie mają metotreksat, a przypadkach opornych- leki hamujące działanie TNF alfa, w wybranych przypadkach stosuje się także rituksimab.

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

Proponowana terapia

Abatacept dostępny jest w formie proszku w 250 ml fiolkach, z których przygotowuje się koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Abatacept hamuje kostymulacyjny sygnał aktywacji limfocytów T, co skutkuje zmniejszeniem antygenowo-swoistej produkcji TNF α , interferonu- γ i interleukiny-2 przez limfocyty T. Zmniejszenie aktywności limfocytów T wywiera korzystny wpływ na przebieg RZS.

Skuteczność proponowanej terapii

Roczne, randomizowane, podwójnie zaślepione i wielośrodkowe badanie III fazy AIM², w którym pacjentom z RZS opornym na metotreksat, dodano do dotychczasowej terapii abatacept (433 pacjentów) lub placebo (219 pacjentów), zaobserwowano poprawę objawów klinicznych po 12 miesiącach terapii w skali ACR 20³ u 73.1% pacjentów w grupie przyjmującej abatacept i 39.7 % w grupie przyjmującej placebo, (ARR = 33,4% (95% CI od 25,1 do 41,7); NNT = 3) oraz w skali ACR 70 u 22,7% pacjentów w grupie przyjmującej abatacept i 6.1 % w grupie przyjmującej placebo. Ponadto poprawa sprawności fizycznej o 0,3 w kwestionariuszu HAQ-DI wyniosła ARR = 24,4% (95% CI od 15,9 do 32,9), NNT = 4,2, na korzyść grypy przyjmującej abatacept.

Po roku terapii abataceptem wykazano statystycznie znamienne zmniejszenie postępu zmian radiologicznych w stawach dłoni i stóp oraz poprawę funkcji fizycznych względem grupy przyjmującej tylko metotreksat.

ATTAIN⁴, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy, trwające 6 miesięcy porównywało strategię leczenia abataceptem w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby z leczeniem innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, u pacjentów nieskutecznie leczonych przynajmniej jednym inhibitorem TNF α . Wykazało ono, że abatacept statystycznie znamienne poprawiał odpowiedź na leczenie poprzez osiągnięcie kryterium ACR 20 (ARR = 30,8% (95% CI od 20,6 do 41,1); NNT = 3,2), a poprawa sprawności fizycznej o 0,3 w kwestionariuszu HAQ-DI wyniosła ARR = 24,0% (95% CI od 13,8 do 34,2); NNT = 4.

Z przedstawionych danych wnika, że abatacept jest lekiem przeznaczonym dla pacjentów z RZS nieodpowiadających na obecnie stosowane leczenie bądź nietolerujących tego leczenia.

Bezpieczeństwo terapii

W badaniu AIM objawy niepożądane, takie jak: bóle głowy, zapalenie nosogardła i nudności wystąpiły u 87,3 % pacjentów w grupie przyjmującej abatacept i u 84% w grupie przyjmującej placebo (brak znamienności statystycznej). Reakcje w czasie infuzji wystąpiły częściej u pacjentów leczonych abataceptem 8,8% w porównaniu do placebo 4.1%. Poważne działania niepożądane, takie jak: konieczność hospitalizacji lub zabiegów ortopedycznych oraz infekcje – pneumonia wystąpiły znamienne częściej u pacjentów przyjmujących abatacept (2.5%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0.9%).

Koszty terapii

Analiza efektywności kosztowej przedstawiona przez wnioskodawcę nie opiera się na raporcie dotyczącym efektywności klinicznej, przyjmuje 10 letni horyzont czasowy, a także ekstrapoluje dane

² Joel M. Kremer, MD; Harry K. Genant, MD; Larry W. Moreland, MD; Anthony S. Russell, MD; Paul Emery, MD; Carlos Abud-Mendoza, MD; Jacek Szechinski, MD; Tracy Li, PhD; Zhiyu Ge, PhD; Jean- Claude Becker, MD; and Rene Westhovens, MD. Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate- Resistant Active Rheumatoid Arthritis. A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-876.

³ ACR20 – poprawa definiowana jako: 20% mniej bolących stawów I 20% mniej spuchniętych stawów I 20% poprawa w 3 z następujących 5 domen: subiektywna ocena bólu chorego, subiektywna ocena ogólna chorego, subiektywne poczucie zniedołężenia, ogólna ocena lekarska, poziom CRP

⁴ Mark C. Genovese, M.D., Jean-Claude Becker, M.D., Michael Schiff, M.D., Michael Luggen, M.D., Yvonne Sherrer, M.D., Joel Kremer, M.D., Charles Birbara, M.D., Jane Box, M.D., Kannan Natarajan, Ph.D., Isaac Nuamah, Ph.D., Tracy Li, Ph.D., Richard Aranda, M.D., David T. Hagerty, M.D., and Maxime Dougados, M.D. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor a Inhibition *N Engl J Med* 2005;353:1114-23

o efektywności klinicznej po 6 mies. leczenia na 1 rok. Ponadto jest ona częściowo niezgodna z wytycznymi AOTM

Wartość ICER dla QALY przy terapii preparatem Orencia vs terapia metotreksatem oceniono na ok. 83 tys. zł., a przy terapii preparatem Orencia vs cykliczna terapia anty-TNF wyniosła ok. – 7 tys. zł, jednakże jest wysoce prawdopodobne, iż rzeczywisty koszt jest znacznie wyższy. Prawidłowym komparatorem dla abataceptu jest rituximab i to względem niego powinno się obliczyć ICER.

Wpływ na budżet płatnika

W modelu wnioskowanego programu terapeutycznego nie uwzględniono terapii adalimumabem i rituximabem, części kosztów bezpośrednich medycznych, a także kosztu inkrementalnego włączenia abataceptu do programu oraz przeszacowano liczbę pacjentów włączonych do programu.

Przy założeniu równego udziału w rynku abataceptu z rituximabem wnioskodawca założył, że koszty terapii wyniosą:

- w 2008 roku ok. 6 mln zł. dla abataceptu i ok. 5 mln zł dla rituximabu,
- w 2009 roku ok. 24,5 mln zł. dla abataceptu i ok. 20 mln zł dla rituximabu.

Roczny koszt terapii 1 pacjenta rituximabem wyniesie ok. 46 tys. zł, a abataceptem ok. 69 tys zł.

Biorąc pod uwagę jakość przedłożonej analizy powyższe koszty terapii abataceptem należy ocenić jako znacząco zaniżone.