

Podejście AOTMiT do oceny wartościującej leków sierocych na podstawie dotychczasowych rekomendacji



**Wojciech Matuszewicz,
Aneta Lipińska**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
(AOTMiT)

Rynek lekowy

- **50 leków** wystarcza do leczenia **70% chorych**
- **210 refundowanych leków** zażywa **5 000 chorych**
- Te 210 substancji to **92% rynku**
- Pozostałe leki to kategoria **leku specjalistycznego** (w tym leki sieroce) wymagającego ścisłego monitorowania



Leki sieroce, choroby rzadkie

- EMA nadała dotychczas status leku sierocego **133 technologiom med.** (lek we wskazaniu) - stan na dzień 21.03.2016 r.
- W latach 90-tych były to **2 leki**

5 nowych rzadkich chorób/ tydzień

80% tło genetyczne

65% przebieg bardzo ciężki

50% upośledza rozwój

70% ujawnia się do 2. r.ż.

35% umiera w 1. r.ż.

12% umiera w 1.-15. r.ż.

Kierunki zmian



PRZEMYSŁ OGRANICZA WYDATKI NA R&D (przypadki znane już z historii antybiotyków)
Od 2004 r. notuje się spadek rejestracji nowych leków

WZRASTA LICZBA ROZPOZNAWANYCH CHORÓB RZADKICH I ULTRA RZADKICH

Potrzeba dostępu do terapii

- **Dostęp do „orphanów”**
 - SZYBKI – Francja
 - ŁATWY – Niemcy, Szwecja
 - KLASYCZNY – Grecja
 - WOLNY – Austria, Belgia, Anglia
 - ZALEŻNY OD INDYWIDUALNYCH PRZYPADKÓW – Portugalia
- **COMPASSIONATE USE – *dostęp do leków przed rejestracją dla indywidualnych chorych***
 - NIE – Niemcy, Włochy, Francja, Portugalia
 - TAK – Austria, Dania, Finlandia, Grecja, Irlandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, kraje Beneluxu

REJESTRACJA ≠ REFUNDACJA

Aktualnie w Polsce brak odrębnych kryteriów refundacyjnych dla leków sierocych

Rola AOTMiT w kształtowaniu koszyka świadczeń gwarantowanych

AOTMiT poprzez swoje rekomendacje wpływa na kształt koszyka w takich aspektach jak:

Kwalifikacja technologii do koszyka



Usuwanie technologii z koszyka



Zapewnienie w koszyku najbardziej efektywnych technologii



Słów kilka o HTA

HTA nie jest:

- nauką o ochronie zdrowia;
- nauką o samych kosztach ochrony zdrowia;
- analizą kosztów leczenia choroby;
- **nie służy wyłonieniu najtańszych interwencji**;
- receptą na ograniczanie kosztów leczenia

Jest narzędziem:

- zapewniającym przejrzystość i racjonalność systemu;
- pomagającym optymalizować wykorzystanie środków finansowych;
- wspierającym decyzje ekonomiczne;
- porównuje koszty i efekty dwóch lub więcej **opcjonalnych metod leczenia**

Proces podjęcia decyzji refundacyjnej

- Na podjęcie decyzji refundacyjnej (przygotowanie rekomendacji refundacyjnej) składają się dwa procesy:
 - Ocena analityczna - Assessment
 - Ocena wartościująca – Appraisal - uwzględnia:
 - priorytety zdrowotne, skutki następstw choroby, znaczenie dla zdrowia obywateli,
 - preferencje społeczne obywateli/pacjentów,
 - kwestie organizacyjne i prawne,
 - aspekty etyczne
- Assessment i Appraisal stanowią dwa odrębne procesy zgodnie z międzynarodowymi standardami HTA.

HTA a leki sierocze

- Nie wszystkie zasady oceny technologii medycznych przystają do oceny leków sierocych.
- Problemy związane z oceną leków sierocych dotyczą głównie:
 - Braku wiarygodnych dowodów naukowych
 - Braku efektywności kosztowej

APPROVED

VS

REJECTED

Badania kliniczne

Pięć ograniczeń dla pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków sierocych („*five too's*”):

- *too few* - za mała liczebność populacji (choroba rzadka!)
- *too simple* - za prosty schemat terapeutyczny
- *too narrow (dosage range)* – za wąski zakres stosowanych dawek
- *too median-aged* – za małe zróżnicowanie wiekowe grupy
- *too brief* – za krótki okres obserwacji

Dane z RCT vs *real world data*:

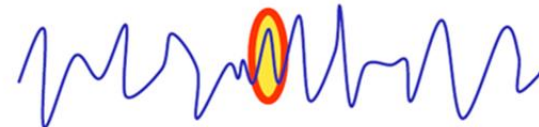
- często dobry stan pacjentów
- wykluczenie innych chorób współistniejących
- wykluczenie podawania innych leków
- lepszy „compliance” pacjentów

RCT efficacy versus real world effectiveness

“clean”/ efficacy trial ...



“noisy” / effectiveness observation...



Statystyki

- **CHOROBY RZADKIE**

UE 30 mln chorych

USA 20-25 mln

- **CHOROBY RZADKIE I ULTRA RZADKIE**

6 000 – 7 000 (a w latach 90. XX wieku tylko 2 000 - 3 000)

Japonia 2,5/10 000

UE 5,0/10 000

USA 7,0/10 000

- **ULTRA RZADKIE**

1:50 000/100 000



Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności

$$ICER = \frac{\textit{koszt A} - \textit{koszt B}}{\textit{efekt A} - \textit{efekt B}}$$

Próg opłacalności dla technologii medycznych jest w Polsce określony ustawowo i wynosi **3 x PKB *per capita***, tj. aktualnie **125 955 PLN (3 x 41 985 PLN)**.

Aby technologia była uznana za efektywną kosztowo:

$$ICER \leq 3 \times \textit{PKB per capita}$$

Fair price?

Research and Development

70% to koszty research

skoro tak mało research, to dlaczego takie koszty leków sierocych?

przez ostatnie 10 lat pojawiło się tylko 10 nowych antybiotyków, tylko 2 innowacyjne
nie warto ®, ponieważ po 3-4 latach to martwe leki, a nie mają statusu leków sierocych...

- MILION zainwestowany w **marketing** zwraca się po 2 latach.
- MILION zainwestowany w **R&D** często jest stracony!

Czy wszystkie leki sieroce to na tyle wielka innowacyjność, że tłumaczyłoby to olbrzymi koszt opcji terapeutycznej?



Przykłady

MUKOWISCYDOZA

- stosuje się leki bez statusu sierocego
- innowacyjne pod względem technologii, ale nie pod względem innowacyjności farmakologicznej,

A JEDNAK SZALENIE DROGIE

Czy nowa technologia tłumaczy tak wysoką cenę?

TOBRAMYCYNA!

Bramitob, Tobi

RODZINNA POLIPOWATOŚĆ JELITA GRUBEGO

Choroba rzadka

CELEKOKSYB (Onsenal) – inhibitor COX-2

Na czym polega jego innowacyjność?

Na technologii? Czy tylko na nazwie handlowej?

Przykłady

ANI CHOROBA „RZADKA”, ANI LEK NIE JEST SIEROCY

Rak jelita grubego z przerzutami

NOWOTWORY – HETEROGENNE

PANITUMUMAB – Vectibax dopuszczony w „wyjątkowych okolicznościach” - TYLKO u chorych wykazujących ekspresję genu „KRAS” bez mutacji (typ dziki)

Rekomendacja 2008 dla Vectibaxu – pierwsza tego typu mówiąca o konieczności profilowania pacjentów genetycznie

Inne leki przeciwnowotworowe: Sutent, Nexavar – mają status leku sierocego

Przykłady

- **PADACZKA**

200 000 chorych leczonych/ rok

poszczególne typy padaczki to już „choroby rzadkie”

- **BÓL PRZEWLEKŁY** - trudno uznać za chorobę rzadką

ZYKONOTYD (Prialt) lek sierocy! - jad ślimaka *Conus magus* żyjącego na rafach koralowych na Filipinach

działa paraliżująco, jest 100x silniejszy od MF

podaje się kanałowo, dooponowo

Nie tylko bardzo drogie terapie....

MPS t. II (zespół Huntera)

- Średni koszt leczenia na 1 pacjenta – ok. 1,5 mln zł rocznie (36 pacjentów)

Choroba Wilsona

- Średni koszt leczenia na 1 pacjenta – ok 1,4 tyś zł rocznie (ok. 700 pacjentów)

Wybrane leki sieroce oceniane przez AOTMiT

- **Glivec** (2001) – program terapeutyczny GIST/ P.B.Sz (bez oceny AOTM)
- **Aldurazyme** (2003) – program terapeutyczny MPS I (bez oceny AOTM)
- **Tracleer** (2002) – program terapeutyczny AH (pozytywna rekomendacja)
- **Sprycel** (2006) – P.B.Sz (pozytywna rekomendacja)
- **Ventavis** – program terapeutyczny PAH (pozytywna rekomendacja)
- **Revatio** – program terapeutyczny PAH (pozytywna rekomendacja)
- **Myozyme** – Choroba Pompego (częściowo pozytywna rekomendacja)
- **Nexavar** – zaawansowany rak nerki (negatywna rekomendacja)
- **Sutent** – GIST (negatywna rekomendacja)
- **Naglazyme** – MPS VI (negatywna rekomendacja z akcentem na podejście egalitarne)

Leki o statusie sierocym oceniane przez AOTMiT w 2015 r.



L.p.	LEK (substancja)	WSKAZANIE	REKOMENDACJA	POWODY
1	Nexavar (sorafenib)	Leczenie zaawansowanego raka tarczycy opornego na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C73)	negatywna	niepewności związane ze stosunkiem korzyści zdrowotnych do ryzyka, efektywności kosztowej, sposobem szacowania liczebności populacji
2	Stivarga (regorafenib) - FDA	Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)	negatywna	brak wyższości nad refundowanym komparatorem przy jednocześnie wyższej cenie, brak efektywności kosztowej
3	Firazyr (ikatybant)	Leczenie ostrych zagrażających życiu napadów dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego u chorych dorosłych na dziedziczny obrzęk naczynioruchowy z niedoborem inhibitora esterazy C1	negatywna	brak możliwości wiarygodnej oceny efektów zdrowotnych, wątpliwości co do sposobu podania i kontroli, wyższy koszt terapii
4	Opsumit (macytentan)	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)	negatywna	brak możliwości wiarygodnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa (populacja, komparatory), droższa od komparatorów
5	Revlimid (lenalidomid)	Leczenie pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.	negatywna	bezpieczeństwo, brak efektywności kosztowej
6	Sirturo (bedakilina)	Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny (ICD-10 A15)	negatywna	brak porównania leku z aktywnym komparatorem, częściowo sprzeczne dane dot. skuteczności, niepokojący profil bezpieczeństwa, ograniczenia analizy ekonomicznej i wpływu na budżet

Leki o statusie sierocym oceniane przez AOTMiT w 2015 r.



L.p.	LEK (substancja)	WSKAZANIE	REKOMENDACJA	POWODY
7	Cometriq (kabozantynib)	Leczenie raka rdzeniastego tarczycy kabozantynibem (ICD-10 C73)	negatywna	dowody naukowe, profil bezpieczeństwa, brak efektywności kosztowej, niepewność dot. oszacowań populacji
8	Kalydeco (iwakaftor)	Leczenie iwakaftorem mukowiscydozy ICD-10 E84	negatywna	wątpliwości co do badań, istotności klinicznej punktów końcowych i ich wpływu na przeżycie, brak efektywności kosztowej
9	Gazyvaro (obinutuzumab)	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)	negatywna	stosunek korzyści do ryzyka stosowania, brak porównania z właściwymi komparatorami, niepewność dot. wpływu na budżet
10	Orfadin (nityzynon)	Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2	pozytywna warunkowa	warunkowa - brak efektywności kosztowej
11	Adcetris (brentuksymab vedotin)	W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+: a) po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub b) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia 2. W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.	pozytywna / negatywna	negatywna z uwagi na brak dowodów i wątpliwy zysk kliniczny u pacjentów z układowym anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek, niepewność dot. efektywności kosztowej
12	Ofev (nintedanib)	Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów	negatywna	krótki horyzont obserwacji, rozbieżności w wynikach, brak istotności klinicznej zmian, brak efektywności kosztowej, niepewność dot. sposobu modelowania

Przyczyny negatywnych rekomendacji

✓ Aspekty kliniczne:

- Wiarygodność dostępnych danych => brak danych
- Skuteczność => nie lepsza lub gorsza niż komparator lub placebo,
- Profil bezpieczeństwa => wysoki procent zdarzeń niepożądanych,
- Coraz częściej więcej niż jeden aspekt kliniczny (np. oba: skuteczność i bezpieczeństwo)

✓ Aspekty ekonomiczne:

- Brak efektywności kosztowej

✓ Inne:

- Niepełna dokumentacja, błędy w analizach wnioskodawcy

WNIOSKI



- Leki sieroce – problem z dowodami naukowymi o wysokiej wiarygodności
- **Lek musi posiadać udowodnioną skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa**
- Kwestia refundacji - argumenty również poza analityczne, w tym etyczne
- W Polsce brak jest na chwilę obecną systemowych rozwiązań odnoszących się do chorób rzadkich, w tym do ich finansowania
- RSS – dialog – rozwiązanie - cena uzależniona od efektów?

Czy w medycynie należy popierać:

- Pogląd **EGALITARNY** = równość szans, zrównanie praw wszystkich obywateli bez względu na ich przekonania ... rodzaj choroby.
- Pogląd **UTYLITARNY** = dać największe szczęście największej liczbie ludzi zachowując zdrowy rozsądek.
- Jak głosił J.MILL - ten człowiek jest moralny, który postępuje z myślą o społeczeństwie i dla jego dobra!
- Może pożenić Egalitaryzm i Utylitaryzm, dając maksymalnie wszystkim zachowując zdrowy rozsądek i kierować się odpowiedzialnością za finanse publiczne!



Dziękuję za uwagę