

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Andrzej Horban

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

- Przyczyny tworzenia programów terapeutycznych

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

- Przyczyny tworzenia programów terapeutycznych
 - Drogie leki

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

- Przyczyny tworzenia programów terapeutycznych
 - Drogie leki
 - Nowatorskie

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

- Przyczyny tworzenia programów terapeutycznych
 - Drogie leki
 - Nowatorskie
 - Konieczność monitorowania efektów
 - Jasne kryteria włączenia do programu
 - Jasne kryteria wyłączenia z programu

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

- Przyczyny tworzenia programów terapeutycznych
 - Drogie leki
 - Nowatorskie
 - Konieczność monitorowania efektów
 - Jasne kryteria włączenia do programu
 - Jasne kryteria wyłączenia z programu

Ocena efektów i kosztów dokonywana przez czynniki decydenckie - NFZ , MZ, panele ekspertów

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Kto tworzy programy terapeutyczne

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Kto tworzy programy terapeutyczne

Teraz

Minister Zdrowia

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Kto płaci za programy terapeutyczne

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Kto płaci za programy terapeutyczne

Minister Zdrowia

Narodowy Fundusz Zdrowia

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Programy terapeutyczne

Leczenie arv osób zakażonych HIV

leczenie przewlekłego zapalenia wątroby

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Programy terapeutyczne

Leczenie arv osób zakażonych HIV

Leki i część odczynników - MZ

Diagnostyka ,monitoring , leczenie - NFZ

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Programy terapeutyczne

Leczenie arv osób zakażonych HIV

Kryteria wejścia/ wyjścia

Towarzystwa Naukowe

NFZ?



PROGRAM LECZENIA ANTYRETROWIRUSOWEGO

.





Program zdrowotny Ministerstwa Zdrowia „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z HIV w Polsce 2010 - 2011”

Cele szczegółowe

- **Zwiększenie dostępności do leków antyretrowirusowych pacjentów zakażonych HIV w Polsce.**
- **Zapewnienie leków antyretrowirusowych niezbędnych w profilaktyce zakażeń wertykalnych (dziecka od matki)**
- **prowadzenie indywidualnego kalendarza szczepień dla dzieci urodzonych przez matki HIV+ (0 - 18 rok życia).**
- **Zapewnienie leków antyretrowirusowych w postępowaniu poekspozycyjnym na zakażenie HIV - pozazawodowym wypadkowym.**
- **Diagnostyka specjalistyczna – zakup testów do oznaczania: wirerii HIV RNA, CD4/CD8, HLA B*57, lekooporności na ARV**



Realizacja Programu Leczenia ARV 2010 - 2011

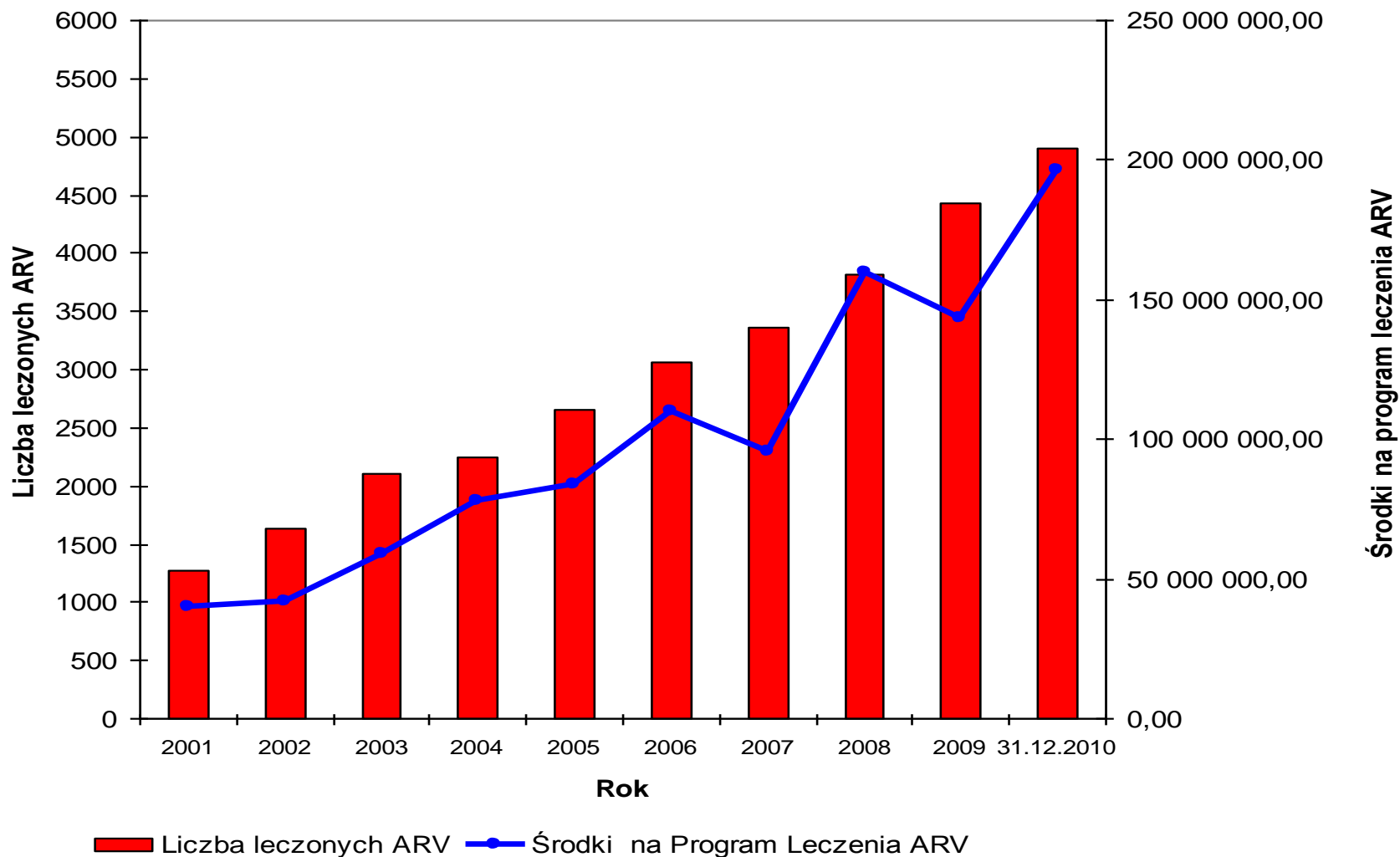
Na dzień 27 października 2011 roku Program leczenia ARV jest realizowany w **20 szpitalach/ZOZach**, na bazie których działają ośrodki referencyjne - prowadzące terapię osób zakażonych HIV i chorych na AIDS w Polsce

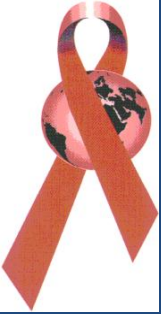
- 15 szpitali realizuje Program ARV w pełnym zakresie (nowy ośrodek od 5.10.2011 r. - Opole)
- Cztery szpitale realizują Program w zakresie postępowania poekspozycyjnego (Lublin – 2 szpitale, Łańcut i Toruń)
- Instytut Matki i Dziecka w Warszawie prowadzi badania przesiewowe w kierunku zakażenia HIV
- Dodatkowo są leczeni ARV pacjenci z zakładów penitencjarnych



Program Leczenia ARV 2001 – 2010

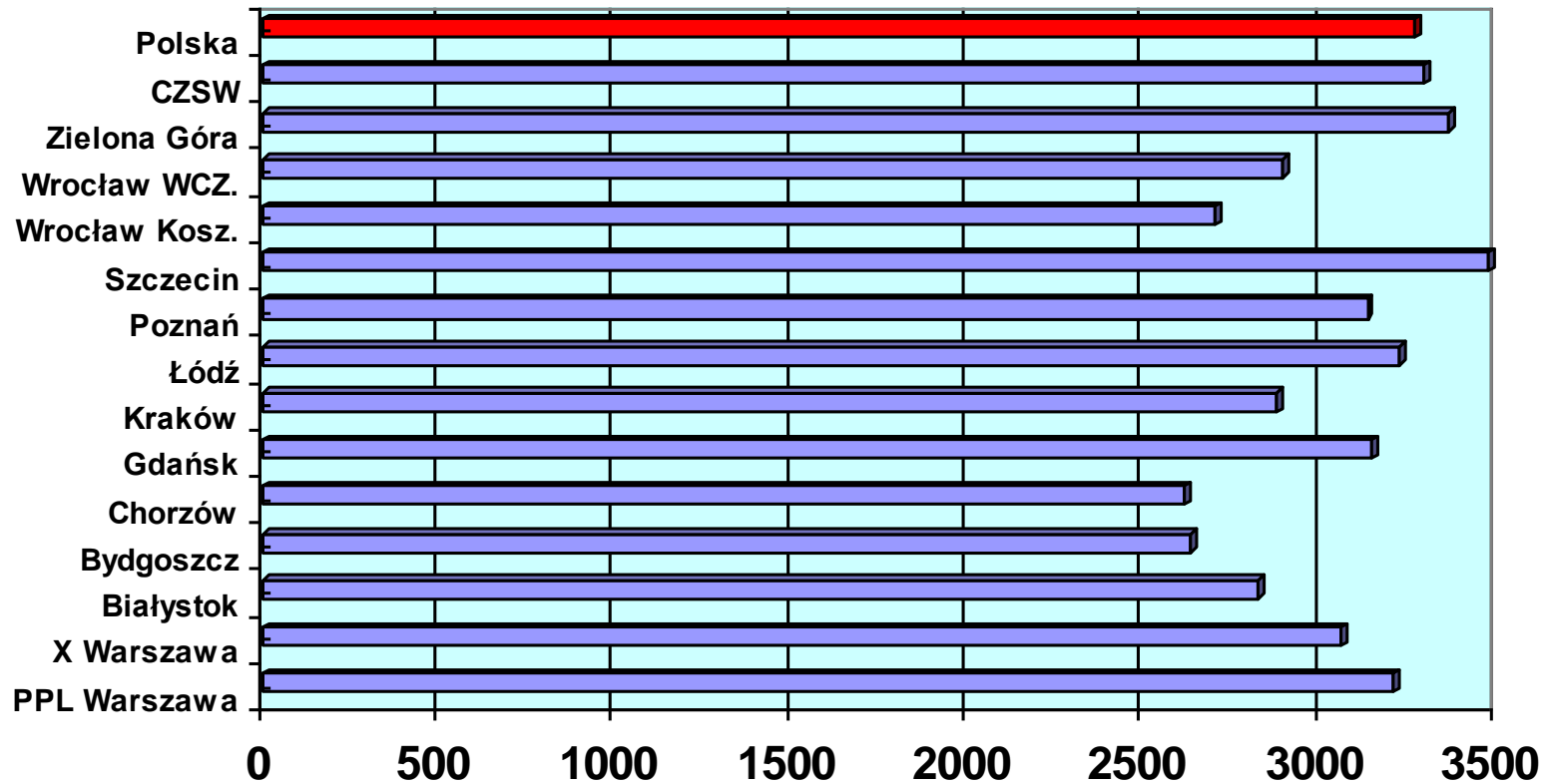
Liczba leczonych, a środki finansowe na Program Leczenia ARV





Średni koszt leczenia ARV 2010 r.

1 - jednego pacjenta w ciągu 1 miesiąca - w PLN
w okresie od 1.01.2010 r. do 31.12.2010 r.



Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Leczenie osób HIV/ AIDS

Rola NFZ

Opieka ambulatoryjna

- AOS

- KAOS

Opieka szpitalna

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Leczenie osób HIV/ AIDS

Rola NFZ

Opieka ambulatoryjna

- AOS

- KAOS

Opieka szpitalna

Nakłady - około 50 mln zł

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Leczenie osób HIV/ AIDS

Razem nakłady około 250 mln złotych
na 13 000 osób

HIV /AIDS POLAND 1985 – 2010

14 234 - REGISTERED HIV-INFECTED PERSONS

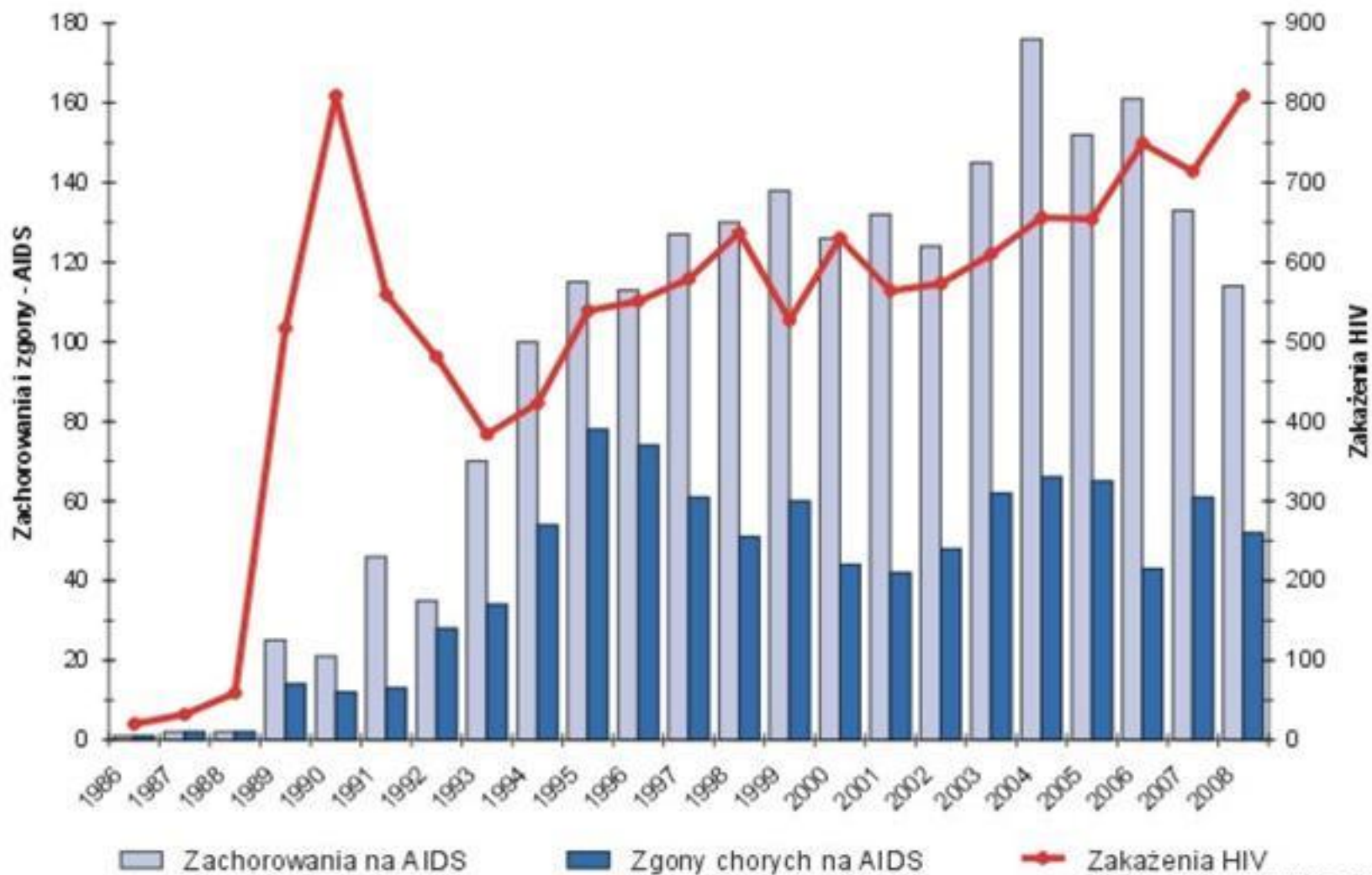
5713 IVDU

2392 AIDS

1059 DIED

5200 PATIENTS ARV TREATED (ABOUT 50%)

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN POLAND



Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Programy terapeutyczne

Leczenie osób z przewlekłym zapaleniem wątroby

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Programy terapeutyczne

Leczenie osób z przewlekłym zapaleniem wątroby

MZ –kryteria

NFZ- Płatnik

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Programy terapeutyczne

Leczenie osób z przewlekłym zapaleniem wątroby

MZ –kryteria

NFZ- Płatnik

I KONTROLER

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Programy terapeutyczne

Leczenie osób z przewlekłym zapaleniem wątroby

Nakłady i efekty

- Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

Rok	Liczba unikalnych nr Pesel	wartość wykonanych świadczeń	
2009	11318	178 526 209,17	15773,65
2010	12028	191 337 789,92	15907,70
2011	12214	201 451 866,18	16493,52
Suma końcowa	35560	571 315 865,27	16066,25

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

	2009		2010		2011	
	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba pacjentów	Kwota refundacji
Programy leczenia - minitorowanie i diagnostyka	11689	35 265 647,88 zł	12618	39 373 442,70 zł	19663	43 049 795,02 zł
Leki	11117	143 260 561,29 zł	11677	151 964 347,22 zł	18169	158 402 071,16 zł
Suma końcowa	22806	178 526 209,17 zł	24295	191 337 789,92 zł	37832	201 451 866,18 zł

Kryteria włączenia do programu leczenia wzv C

- ▶ obecność p-ciał anty HCV w surowicy
- ▶ obecność HCV RNA w surowicy lub tkance wątrobowej
- ▶ oznaczenie ilości kopii HCV RNA w badanym materiale
- ▶ oznaczenie genotypu wirusa
- ▶ przewlekłe zapalenie wątroby i wyrównana marskość wątroby
- ▶ zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby (u chorych zakażonych genotypem 2 i 3 oraz z przeciwwskazaniami do biopsji można od niej odstąpić uwzględniając nieinwazyjne metody oceny zaawansowania choroby wątroby)
- ▶ pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV leczeni niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym
- ▶ współzakażenie HIV lub HBV nie jest przeciwwskazaniem do leczenia
- ▶ wiek zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

Terapeutyczny program zdrowotny - leczenie pzw typu C

- ▶ Monoterapia interferonem:
chorzy z niewydolnością nerek, również dializowani
chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny
- ▶ Terapia skojarzona interferonem z rybawiryną:
zakażeni wszystkimi genotypami HCV, również z koinfekcją HIV i HBV
nieleczeni
z nawrotem zakażenia
po nieskutecznej terapii interferonem rekombinowanym
przed i po przeszczepach narządowych
u których terapia interferonem pegylowanym innego typu okazała się nieskuteczna
jedynie w przypadku obserwowanej progresji choroby

Uwaga: interferon alfa rekombinowany w pzw C u dorosłych jest leczeniem suboptymalnym i powinien być stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego

Uwaga: u dzieci tylko IFN alfa-2b również pegylowany

Terapeutyczny program zdrowotny NFZ - leczenie pzw typu C

- ▶ terapia skojarzona IFN pegylowanymi i RBV:
 - Pegasys 180 μ g 1 x w tygodniu
 - Copegus 800-1200 mg/d (zależnie od masy ciała > 75 kg >)
 - Pegintron 1,5 μ g/kg m.c. 1 x w tygodniu
 - Rebetol do 64 kg – 800 mg/d, 65 -85 kg – 1000 mg/d,
> 85 kg – 1200 mg/d, > 105 kg – 1400 mg/d
- ▶ czas terapii zależnie od genotypu:
 - genotyp 2/3 przez 24 tygodnie
 - inne przez 48 tygodni jeżeli HCV RNA po 12 tygodniach niewykrywalne
 - jeśli obniżenie ładunku wirusowego przekracza $2\log_{10}$:
 - 24 tygodnie jeśli HCV RNA (+) w 24
 - 72 tygodnie jeśli HCV RNA (-) w 24
- ▶ u chorych z włóknieniem wątroby (staging) ≤ 2 , u których po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wiremii powyżej 2 log leczenie należy przerwać
- ▶ u chorych z włóknieniem wątroby > 2 lub manifestacją pozawątrobową zakażenia HCV terapię należy kontynuować do 48 tygodni niezależnie od wymaganego spadku wiremii

Obecnie stosowane schematy leczenia pzw typu C: genotyp 1 i 4 z niską wiremią początkową

1. oznaczenie wiremii początkowej, jeśli:
 - < 600 000 IU/mL, tylko genotyp 1 (Pegintron)
 - < 800 000 IU/mL, genotyp 1 i 4 (Pegasys) to:
 2. oznaczenie wiremii w tygodniu 4 (RVR), jeśli ujemna to:
 3. oznaczenie wiremii w tygodniu 24, jeśli ujemna to można zakończyć terapię
- uwaga:** może to mieć znaczący negatywny wpływ na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej i może być związane z większym ryzykiem nawrotu

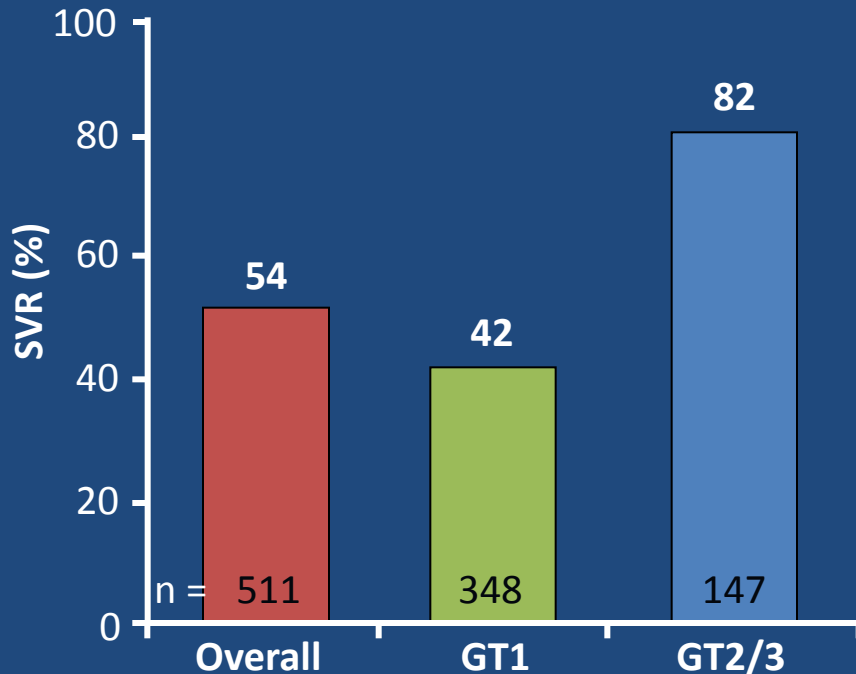
Czynniki wpływające na uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej

- wirusowe: genotyp inny niż 1, niski ładunek HCV RNA
- związane z chorobą: brak włóknienia typu mostkowego i marskości, wyższa aktywność ALAT
- cechy osobnicze: mniejsza masa ciała, mniejsza powierzchnia ciała, młodszy wiek, płeć żeńska
- związane z reaktywnością na terapię: wczesna odpowiedź wirusologiczna, powyżej 80% przyjętej należytnej na kurację dawki

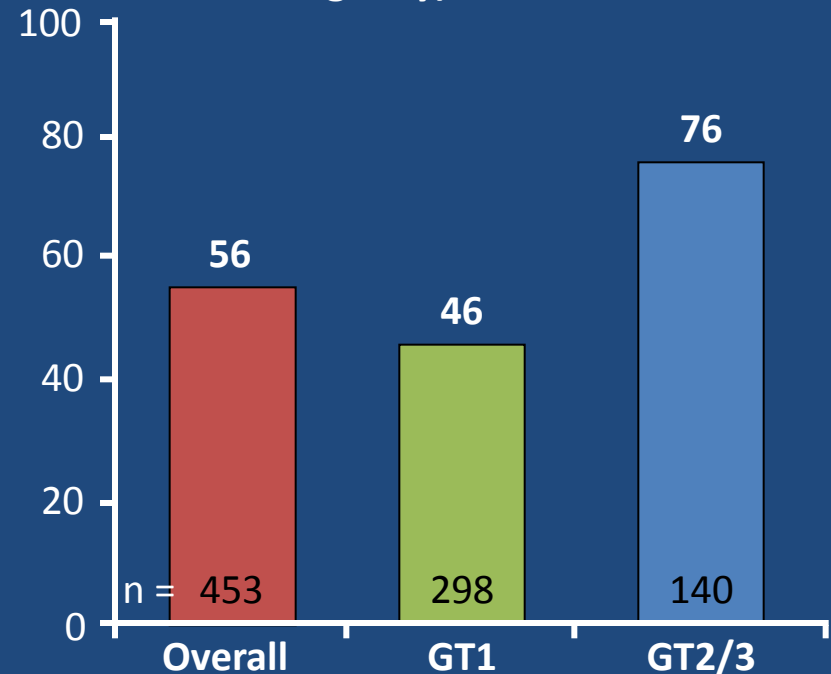
Terapia standardowa przed majem 2011

- GT1 (most common in US, Europe) least responsive to pegIFN/RBV

**PegIFN alfa-2b 1.5 µg/kg/wk +
RBV 800 mg/day for 48 Wks^[1]**



**PegIFN alfa-2a 180 µg/wk +
Weight-Based RBV (1000 or
1200 mg/day) for 48 Wks^[2]**



Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

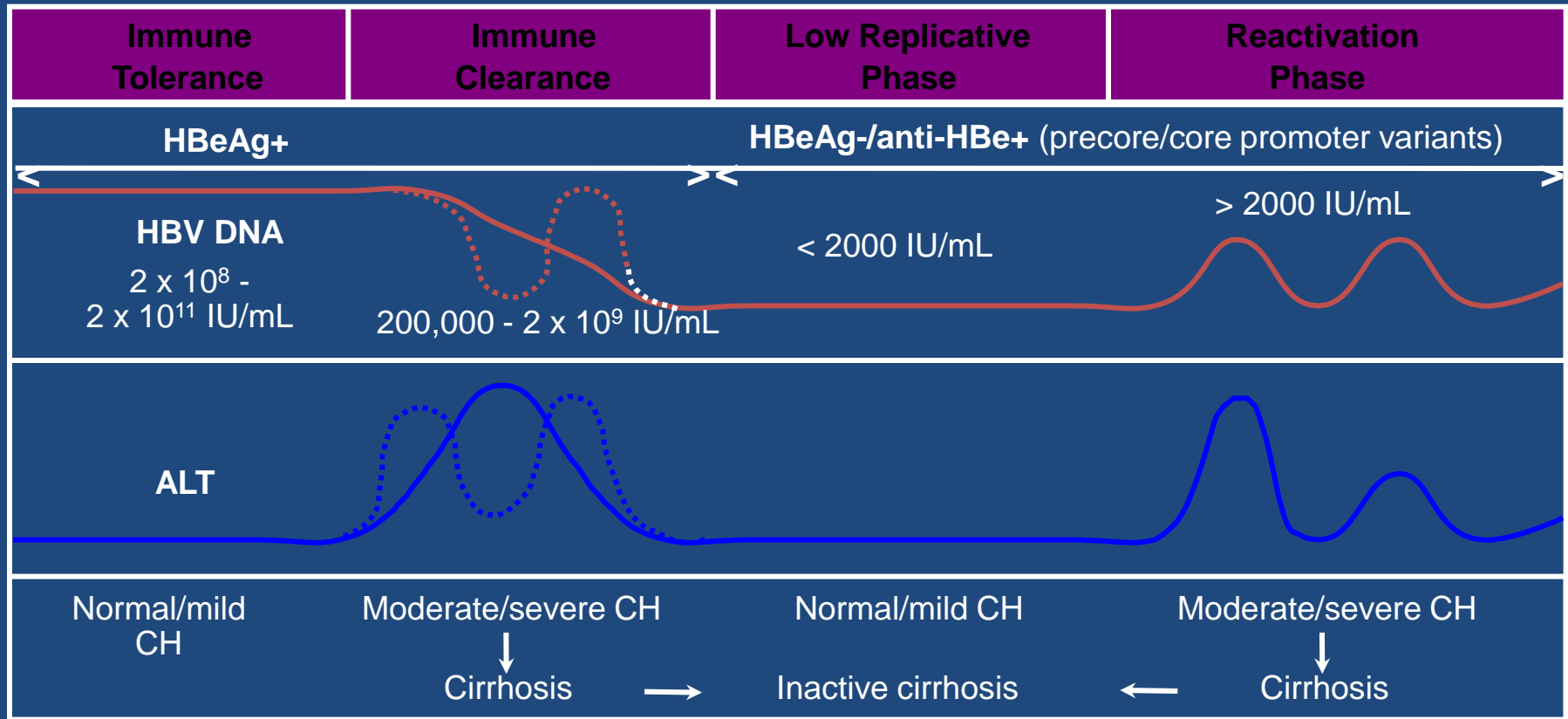
Programy terapeutyczne

Leczenie osób z przewlekłym zapaleniem wątroby
typu C

Nowe Leki

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B

Fazy przewlekłego zapalenia wątroby typu B

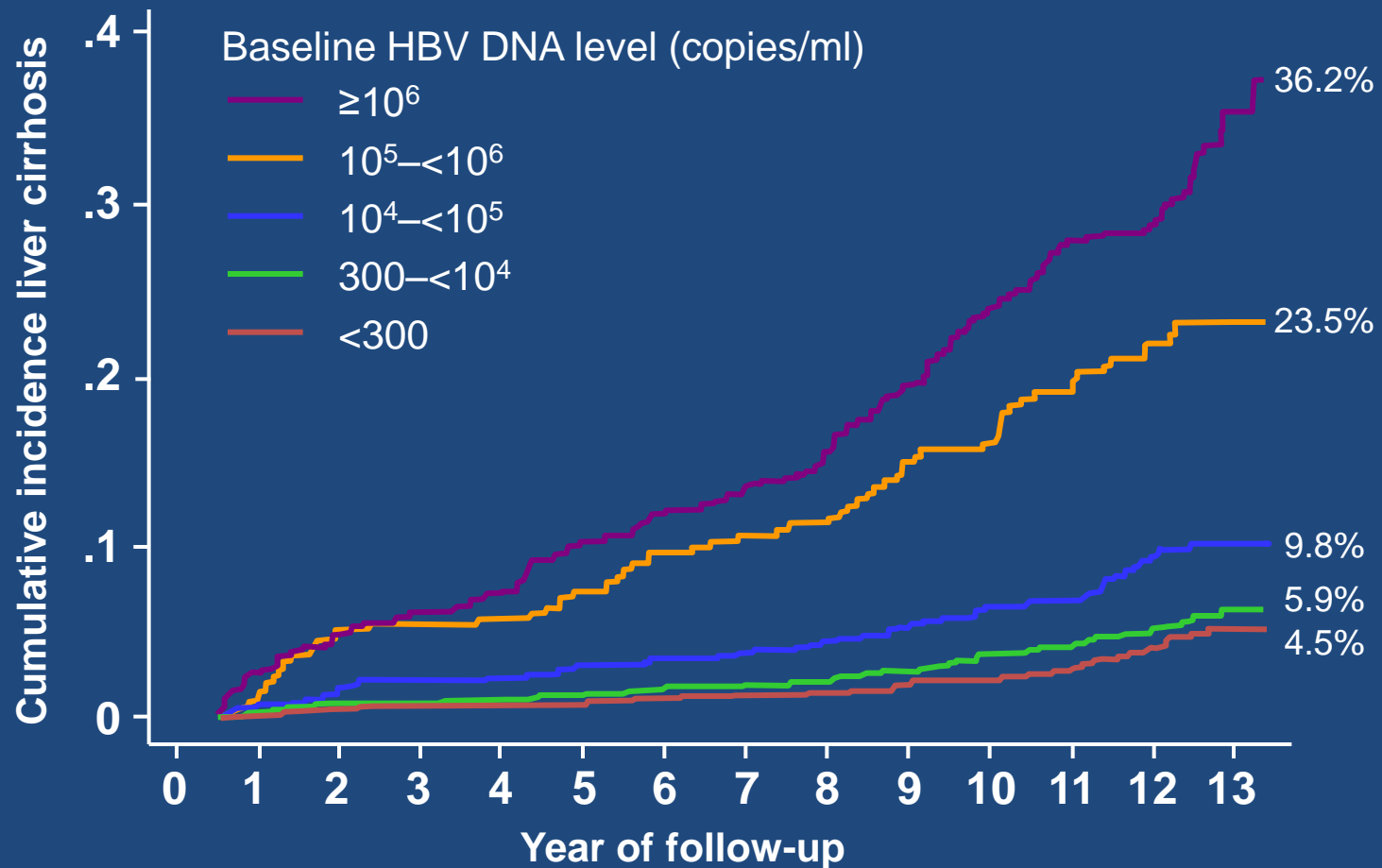


Cele leczenia zakażenia HBV

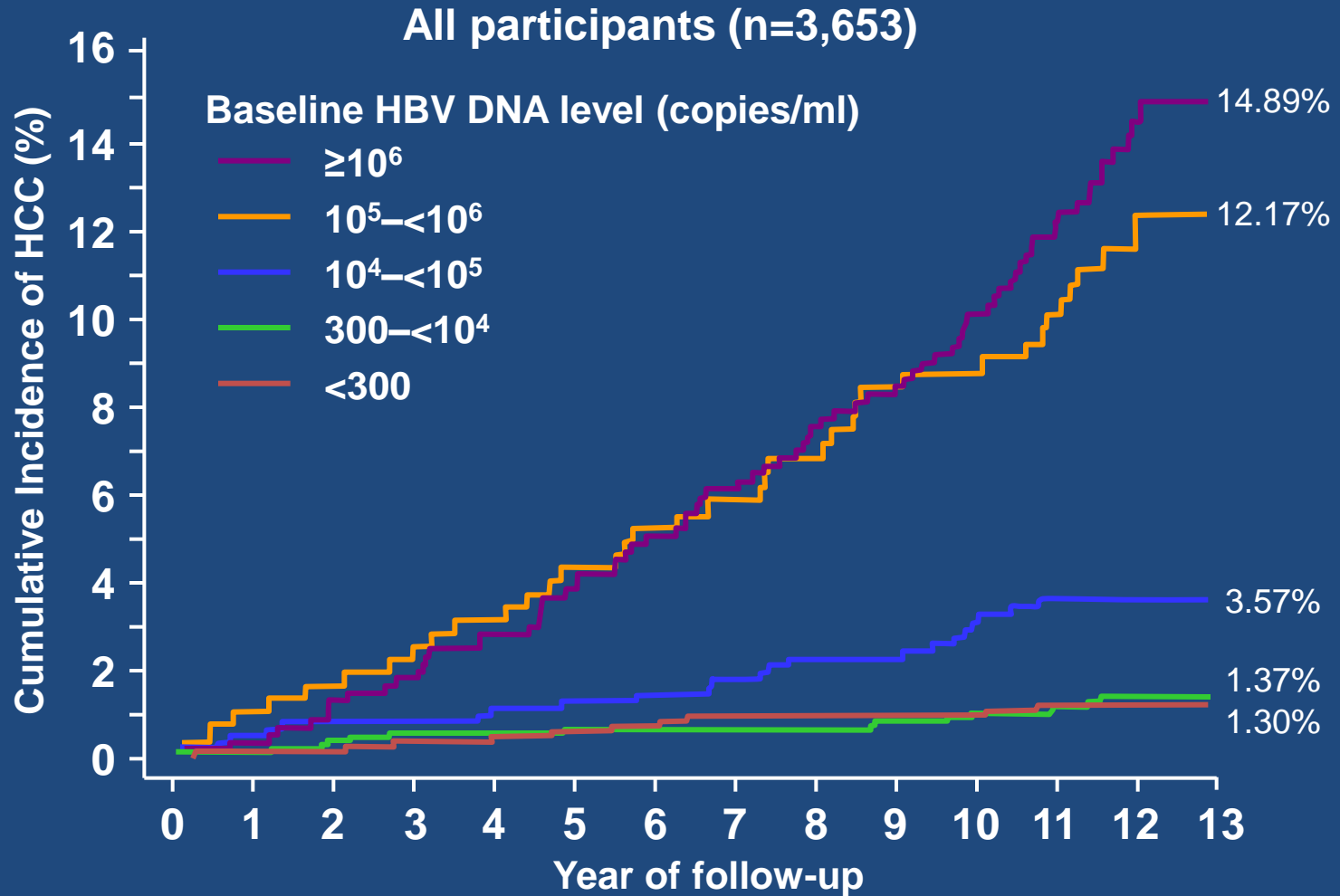
Celem podstawowym leczenia jest, niezależnie od stosowanego leku, uzyskanie trwałej supresji replikacji HBV do poziomu niezwiązanego z jakąkolwiek patologią wątroby

Związek poziomu wirerii HBV z rozwojem marskości wątroby (badanie REVEAL)

All participants (n=3,582)



Związek poziomu wirerii HBV z rozwojem raka pierwotnego wątroby (badanie REVEAL)



Leczenie zakażenia HBV

Leki dostępne w Polsce:

- interferon pegylowany alfa-2a
- interferony rekombinowane alfa-2a i alfa-2b
- interferon naturalny
- analogi nukleozydowe: lamiwudyna , entecavir, telbivudyna (poza programem NFZ)
- analogi nukleotydowe: adefovir, tenofovir (oczekuje na wejście do programu terapeutycznego)

Leki zarejestrowane w innych krajach:

- clevudyna, pradefovir, famcyklovir
- emtricitabina
- alfa tymozyna

Kryteria włączenia do leczenia przeciwwirusowego

Liver Society Guidelines*	HBeAg Positive		HBeAg Negative	
	HBV DNA, IU/mL	ALT	HBV DNA, IU/mL	ALT
EASL 2009^[1]	> 2000	> ULN[†]	> 2000	> ULN[†]
APASL 2008^[2]	≥ 20,000	> 2 x ULN[†]	≥ 2000	> 2 x ULN[†]
AASLD 2009^[3]	> 20,000	> 2 x ULN[‡] or (+) biopsy	≥ 20,000^{**}	≥ 2 x ULN[‡] or (+) biopsy

1. EASL. J Hepatol. 2009;50:227-242.
2. Liaw YF, et al. Hepatol Int. 2008;3:263-283.
3. Lok ASF, McMahon BJ. Hepatology. 2009;50:661-662.

Terapeutyczny program zdrowotny NFZ leczenia pzw typu B

Kryteria włączenia do programu leczenia pzw B:

- obecność antygenu HBs powyżej 6 miesięcy
- świadczeniobiorcy > 3 lat
- spełniający dwa spośród trzech warunków:
 1. HBV DNA > 2 000 IU/ml dla HBeAg (-)
HBV DNA > 20 000 IU/ml dla HBeAg (+)
 2. aktywność ALT powyżej górnej granicy normy w co najmniej w 3 oznaczeniach w czasie 3-12 m-cy
 3. zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie pzw

Terapeutyczny program zdrowotny NFZ leczenia pzw typu B

- lek pierwszego wyboru: interferon pegylowany
- pacjenci HBeAg (+) leczeni adefovirem lub entecavirem 0,5 mg/d
- pacjenci HBeAg (-) leczeni lamiwudyną, w razie braku skuteczności adefovirem lub entecavirem 1,0 mg/d
- w przypadku każdego leku pierwsza ocena skuteczności leczenia po 12 tygodniach, wymagany spadek wiremii HBV DNA o 1 log 10
- w przypadku nieskuteczności terapii (niestwierdzana wiremia w 24 tygodniu) zmiana leku
- do zakończenia leczenia poza dwukrotnie niestwierdzaną wiremią niezbędna serokonwersja w układzie „s”

Leczenie pzw B: interferony

ZA

- ▶ brak oporności
- ▶ krótki okres stosowania
- ▶ udowodniony długotrwały wpływ na zahamowanie i regresję procesu zapalno-martwiczego w wątrobie
- ▶ działanie p/onkogenne i p/włóknieniowe
- ▶ hamowanie replikacji HBV
- ▶ eliminacja HBs (8%) i HBe (20%)
- ▶ efektywny kosztowo

PRZECIWIW

- ▶ liczne p.wskazania
- ▶ mniejsza skuteczność u chorych z: prawidłowym ALT, wysokim HBV DNA, koinfekcją HIV, zaawansowaną chorobą wątroby
- ▶ liczne objawy niepożądane
- ▶ możliwe ciężkie powikłania: cytopenie, zaburzenia neuropsychiatryczne
- ▶ droga podania (iniekcje)

Leczenie pzw B: analogi nukleoz/tydowe

ZA

- bardzo dobra tolerancja
- brak istotnych p.wskazań
- doustna droga podania
- skuteczne u chorych z niewyrównaną marskością wątroby
- możliwość stosowania gdy p.wskazania do IFN
- eliminacja HBe (>20%)
- normalizacja ALT
- zahamowanie i regresja procesu zapalno-martwiczego w wątrobie (długotrwały?)

PRZECIW

- długi czas stosowania?
- lekooporność
- eliminacja HBs wyjątkowo
- ostatecznie duże koszty leczenia

Cele leczenia zakażenia HBV

- u chorych HBsAg(+), HBeAg(+) serokonwersja do anty-HBe i serokonwersja do anty-HBs
- u chorych HBsAg(+), HBeAg(-) serokonwersja do anty-HBs
- zahamowanie, spowolnienie lub regresja zmian zapalenia i włóknienia wątroby i postaci pozawątrobowych zakażenia HBV
- normalizacja biochemicznych wskaźników zapalenia wątroby
- zmniejszenie ryzyka rozwoju raka wątrobowo-komórkowego
- ograniczenie szerzenia się zakażeń HBV
- zwiększenie i wydłużenie przeżywalności
- poprawa jakości życia

Skuteczność leczenia lamiwudyną pzw typu B

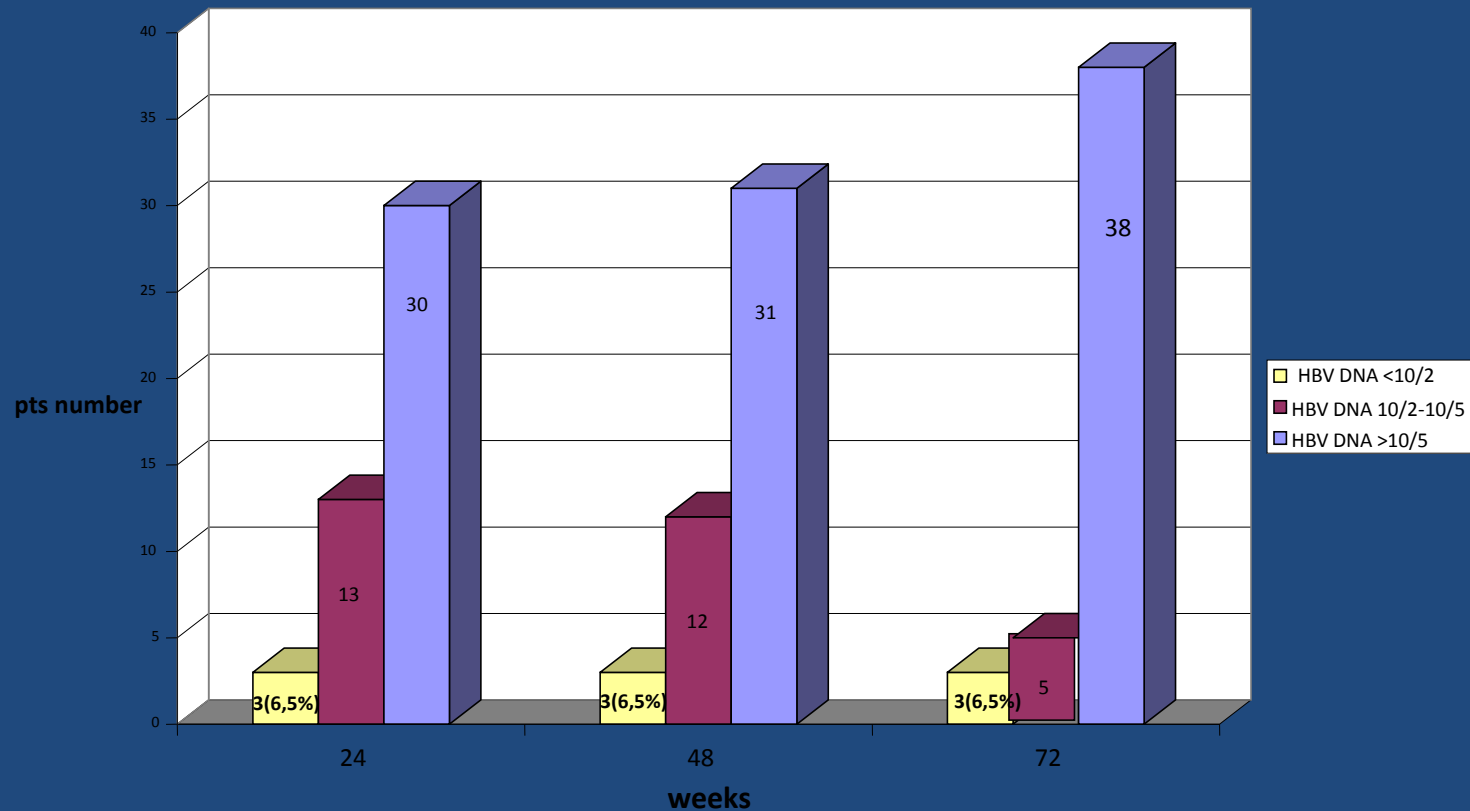
- 108 pacjentów leczonych lamiwudyną:
maj 2006 – grudzień 2007
- HBeAg (+) u 46 (42,5%) pacjentów
- HBeAg (-) u 62 (57,5%) pacjentów
- analiza poziomu wirerii w 24, 48 i 72 tygodniu leczenia
- oznaczenie HBV DNA metodą Real Time PCR z limitem czułości 28 kopii/ml

Skuteczność leczenia lamiwudyną pzw typu B

	Week 24			Week 48			Week 72		
HBV DNA kopii/ml	<10 ²	10 ² - 10 ⁵	>10 ⁵	<10 ²	10 ² - 10 ⁵	>10 ⁵	<10 ²	10 ² - 10 ⁵	>10 ⁵
HBeAg(+) N= 46	3 (6,5%)	13 (28,3%)	30 (65,2%)	3 (6,5%)	12 (26,%)	31 (67,5%)	3 (6,5%)	5 (10,9 %)	38 (82,6%)
HBeAg(-) N= 62	34 (54,8%)	26 (41,9%)	2 (3,2 %)	41 (66,1%)	20 (32,%)	1 (1,6%)	40 (64,5%)	18 (29,0%)	4 (6,5%)

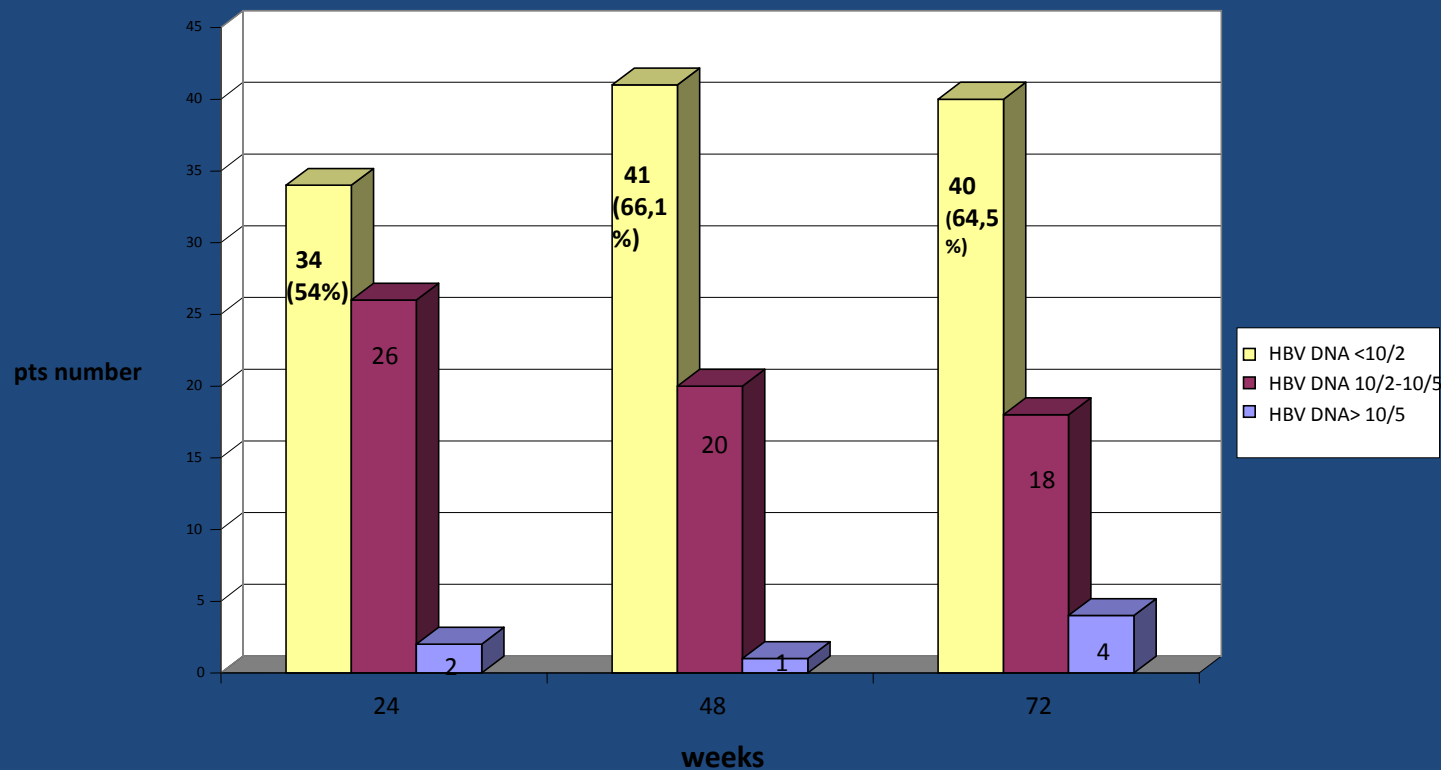
Skuteczność leczenia lamiwudyną pzw typu B

- HBV DNA u pacjentów HBeAg (+)



Skuteczność leczenia lamiwudyną pzw typu B

- HBV DNA u pacjentów HBeAg (-)



Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

- Podsumowanie
- Próba znalezienia równowagi pomiędzy możliwościami budżetu, a :
 - Potrzebami pacjentów
 - Postępem wiedzy

Różne sposoby konstruowania programów

Programy terapeutyczne/lekowe w chorobach zakaźnych - dostęp do innowacyjnych leków

- Podsumowanie

Zapraszam do dyskusji