

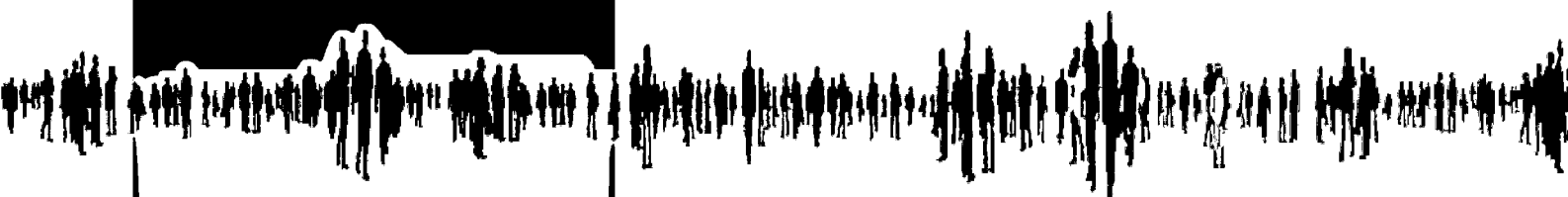
*Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA  
dla produktu leczniczego  
Betaferon® w odpowiedzi  
na uwagi Prezesa AOTMiT  
zawarte w piśmie  
Ministra Zdrowia znak*

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



**Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.710.2015.3.HM i odpowiedzi Instytutu Arcana (InAr):**

**Punkt I.1**

1) Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. W świetle rekomendacji Multiple Sclerosis Coalition z 2014 roku oraz Association of British Neurologists z 2009 roku (octan glatimeranu jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w rzutowym MS) należałoby uwzględnić octan glatimeranu jako technologię opcjonalną dla ocenianej. (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia)

**InAr:**

W analizie problemu decyzyjnego [26] znajduje się opis technologii opcjonalnych wraz z „dodatkowymi” interwencjami, które ostatecznie nie zostały wybrane na potencjalne komparatory (mitoksantron i interferon beta-1a (Rebif)). Opis sposobu oraz poziomu finansowania technologii opcjonalnych zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Zestawienie technologii opcjonalnych z uwzględnieniem sposobu oraz poziomu ich finansowania [19]**

Interwencja/ potencjalny komparator	Nazwa handlowa	Postać	Refundacja w Polsce (we wskazaniu)	Cena hurtowa [PLN]	Odpłatność pacjenta	Dopłata NFZ
<b>Interferon beta-1a</b>	Rebif®	Roztwór do iniekcji w ampułko-strzykawce/wkładzie/wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (podskórnie)	Tak (w ramach PL - inne wskazanie)	4 205,24 / 4 288,59	0% w przypadku RRMS (program lekowy) 100% w SPMS	100% w RRMS w ramach programu lekowego (4 205,24 PLN / 4 288,59 PLN) 0% w SPMS
<b>Mitoksantron</b>	Mitoxantron Ebewe, Oncotron, Mitoxantrone Teva	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (dożylnie)	Tak (inne wskazanie)	250-783 (AWA MTX)	Brak (lek podawany w warunkach szpitalnych)	W SPMS brak dopłaty NFZ (koszt ponosi świadczeniodawca) We wskazaniach onkologicznych podanie leku rozliczane w ramach świadczenia o kodzie 5.08.05.0000037 [80/2014/DGL]: 33,31 zł/mg
<b>Azatiopryna</b>	Azathioprine VIS, Imuran	Tabletki (doustnie)	Tak (inne wskazanie)	15,88 PLN – 52,62 PLN (w zależności od opakowania)	Ryczałt (3,2 PLN - 12,28 PLN)	14,57 PLN -55,68 PLN

W opisanych wytycznych (odnoszących się bezpośrednio do możliwych opcji terapeutycznych w SPMS) w ramach APD [26]: AAN 2002, DGN/KKNMS 2014, Rio 2011 oraz ABN 2009 brak sugestii wskazujących octan glatirameru, jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych.

Wytyczne MS Coalition 2014 odnoszą się do ogólnej populacji MS, więc wskazywane są ogółem komparatory, bez rozróżnienia na różne postaci MS. Zatem wymieniane są leki I, II i III rzutu, które na pewno odnoszą się do postaci RRMS, ale niekoniecznie SPMS. Dodatkowo zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) [4] nie jest on wskazany do leczenia postaci wtórnie postępującej MS.

Na podstawie powyższych informacji uwaga analityków AOTMiT sugerująca, jakoby octan glatirameru stanowił jedną z technologii opcjonalnych jest bezpodstawna.

**Punkt I.2**

2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia wymogu zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku z uwagi na fakt, iż definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Istnieją rozbieżności w definicji populacji docelowej pomiędzy uzgodnionym programem lekowym, a kryteriami włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Do uzgodnionego programu lekowego mają być włączani pacjenci z „co najmniej jednym rzutem choroby na przestrzeni 12 mies. poprzedzających kwalifikacje do programu”. Natomiast do przeglądu wnioskodawcy włączano pacjentów z „co najmniej 1 rzutem choroby, i EDSS > 1 w okresie 2 lat przed włączeniem”. (§ 4. ust. 2 pkt 1 rozporządzenia).

**InAr:**

Ze względu na wysoce konserwatywne podejście do analizy klinicznej [12] (AKL) poprzez uwzględnienie w kryteriach PICOS szerszej populacji, niż wskazana w nowym programie lekowym, przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie badań w sposób zdecydowany zwiększa możliwość zidentyfikowania adekwatnych badań, stąd brak podstaw do stwierdzenia, że mogłoby dojść do pominięcia jakiegokolwiek publikacji związanej z rozważanym problemem zdrowotnym (w szczególności w zakresie zgodności charakterystyki pacjentów z kryteriami zawartymi w programie lekowym). Uwaga analityków AOTMIT wydaje się więc bezzasadna.

**Punkt I.3**

3) Nie przeanalizowano azatiopryny, jako technologii opcjonalnej. Jeden z ekspertów do którego zwrócił się wnioskodawca z prośbą o opinię wskazał azatioprynę jako opcje terapeutyczną u pacjentów z SPMS). (§ 4. ust. 2 pkt 1 rozporządzenia).

**InAr:**

Nie jest prawdą jakoby azatiopryna nie była analizowana jako technologia opcjonalna. Lek ten rozważano jako potencjalną technologię alternatywną na etapie analizy problemu decyzyjnego. Azatiopryna

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Tym bardziej, że nie jest zarejestrowana i wskazana przez żadne wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu z uwagi na brak dowodów naukowych.

**Punkt II. a)**

II.. W ramach analizy ekonomicznej:

**Porównanie betaferon vs mitoksantron**

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego w rozdziale „4.1. Istniejąca praktyka kliniczna” jednoznacznie wykazał poprzez opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej, że preparat mitoksantron powinien być stosowany w leczeniu SM w postaci wtórnie – postępującej.

Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej (Nr: AOTMIT-OT-4352-1/2015) oraz w analizie wpływu na budżet dla preparatu mitoksantron opublikowanych na stronach BIP AOTMIT (<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4077-085-2015-zlc>) przedstawiono stanowisko Prof. dr hab. D. Ryglewicz – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii. oraz stanowisko podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Mitoxantron-Ebewe, z których jednoznacznie wynika, że mitoksantron jest finansowany ze środków publicznych w SPMS. Ponadto Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości rekomendują objęcie refundacją preparatu mitoksantron we wskazaniu SPMS lub RRMS (Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.; Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.).

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca w ramach analizy użyteczności kosztowej oprócz porównania produktu betaferon z BSC powinien dodatkowo wykonywać porównanie z produktem mitoksantron, co odzwierciedlałoby aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania betaferon vs mitoksantron § 5 Rozporządzenia.

**InAr:**

W ramach analizy problemu decyzyjnego [26] przedstawiono opinie dwóch czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii dotyczące ścieżki terapeutycznej u pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby (patrz cytaty poniżej):

„  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_”

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR] – właściwie wobec tego możemy mówić o sekwencji Betaferon, a następnie mitoksantron w ścieżce terapeutycznej SPMS. [REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

Zgodnie z opinią prof. Ryglewicz zaprezentowaną w analizie weryfikacyjnej AOTMiT-OT-4352-1/2015 [32]: mitoksantron jest zalecany do stosowania u chorych z ciężkimi postaciami MS ([REDAKTOR] Wytyczne niemieckie [5], na które powołuje się prof. Ryglewicz w sposób wyraźny wskazują, iż produkt Betaferon jest stosowany/refundowany tylko u pacjentów, u których wcześniejsza terapia immunomodulująca nie przyniosła pożądanych efektów lub też była przeciwwskazana (dotyczy rynku austriackiego).

Ponadto dr hab. n. med. Andrzej Potemkowski z Uniwersytetu Szczecińskiego w wywiadzie udzielonym dla Medexpress [25] wskazuje wyraźnie, że grupa około 1000-1200 pacjentów z RRMS aktualnie leczona w ramach programów lekowych, u której następuje progresja do postaci SPMS pozostaje bez aktywnej formy leczenia farmakologicznego (otrzymuje jedynie leczenie objawowe), co jasno wskazuje, iż nie ma aktualnie refundowanej aktywnej alternatywy terapeutycznej w leczeniu postaci SPMS.

W analizie wpływu na budżet dla produktu Mitoxantron Ebewe [16] (pozytywnie zweryfikowanej przez AOTMiT) na stronie 25 (patrz „skan” poniżej) zamieszczono informację, iż leczenie mitoksantronem stosowane jest u pacjentów z MS w sytuacji, gdy **nie jest możliwa terapia I lub II linii** (octan glatirameru, interferon beta-1b, interferon beta-1a, natalizumab, fingolimod) lub **też leczenie to okazało się nieskuteczne**.

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [REDAKTOR], analizą ekonomiczną [REDAKTOR] leczenie lekami zawierającymi substancję mitoksantron stosowane jest u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, jeżeli nie można u nich zastosować leczenia I lub II linii (octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, natalizumab, fingolimod) lub leczenie to okazało się nieskuteczne.

Dodatkowo we wspomnianej analizie BIA [16] w ramach oszacowania populacji, w której aktualnie mitoksantron jest stosowany określono liczebność chorych wymagających terapii na poziomie od kilkudziesięciu do maksymalnie 450 chorych (spośród których około 1/3 stanowią pacjenci z RRMS, natomiast około 200-300 chorych ma postać SPMS). Należy zauważyć, iż pomimo znacznie szerszego wskazania dla produktu Mitoxantron Ebewe (wskazany w leczeniu **wtórnej postępującej (SPMS) postaci stwardnienia rozsianego**), w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Betaferon (wskazany w leczeniu pacjentów z **wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami**) populacja wyznaczona w ramach analizy wpływu na budżet dla produktu Betaferon (około 800 osób) jest znacznie liczniejsza, niż wyznaczona (i potwierdzona przez prof. Ryglewicz [32]) dla produktu Mitoxantron Ebewe [16] (około 200-300 osób z SPMS). Tak znaczące różnice w liczebności populacji docelowej dla produktu Betaferon i mitoksantron w SPMS prawdopodobnie wynikają z rozbieżności populacji.

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

Powyższe opinie potwierdzają prawidłowe podejście w analizie klinicznej/ekonomicznej do rozważanego problemu decyzyjnego i właściwy wybór komparatora (tj. leczenie objawowe; BSC).

Ze względu na wieloletnią refundację interferonów beta -1a i -1b oraz octanu glatirameru oraz wprowadzane nowe terapie (m.in. fingolimod oraz natalizumab) u pacjentów z RRMS, chorzy kwalifikujący się do programów lekowych zostają objęci leczeniem immunomodulującym wyżej wymienionymi produktami, stąd bazując na wypowiedzi prof. Potemkowskiego [25]:

*„Dla pacjentów dobrą sytuacją jest przebieg rzutowo-remisyjny, ponieważ dla nich dedykowane są wszystkie terapie. Kiedy choroba zmienia swoją postać, pacjenci stają wobec dramatycznego problemu. Wobec dylematu, stają również lekarze, zastanawiając się jak leczyć, ponieważ kryteria tzw. włączenia, na podstawie których mogą rozpocząć leczenie, refundowane przez NFZ, zakładają postać właśnie rzutowo-remisyjną. Nie chciałbym się znaleźć w sytuacji pacjenta, który ma rzut i remisje, a który wie, że kiedy choroba zmieni swój typ przebiegu, lekarze nie będą mogli dawać leczenia. **My lekarze chcemy je dawać. Wiemy z wielu różnych obserwacji, że ono pomaga.**”*

potencjalnie wszyscy (100%) chorzy z MS, u których wystąpiła progresja z postaci RRMS do postaci SPMS wcześniej otrzymywali leczenie immunomodulujące (np. interferonem beta-1a lub -1b, octanem glatirameru, natalizumabem lub fingolimodem).

Zgodnie z przeprowadzonym systematycznym wyszukiwaniem badań obserwacyjnych (w szczególności typu „real-life study”) stwierdzono, że praktycznie wszyscy pacjenci z SPMS poddani terapii mitoksantronem otrzymywali wcześniej leczenie immunomodulujące (patrz Tabela 2). W raporcie oceniającym bezpieczeństwo stosowania mitoksantronu [13] w MS wskazywano na konieczność rozważenia potencjalnych korzyści w stosunku do ryzyka zastosowanej terapii.

Tabela 2. Badania obserwacyjne dotyczące leczenia mitoksantronem pacjentów z SPMS

Publikacja	Opis
Avasarala 2003 [2]	Badanie przeprowadzone na 5 pacjentach chorych na SPMS. Leczenie: Mitoxantrone 12.5 mg/m <sup>2</sup> na 3 miesiące. Pacjent 1: EDSS 6.5, historia choroby 23 lata, wcześniejsze leczenie Betaseron, fosamax, zanaflex, steroids. Pacjent 2: EDSS 6.5, historia choroby 4 lata, wcześniejsze leczenie Betaseron, steroids, CBZ, neurontin. Pacjent 3: EDSS 6.5, historia choroby 14 lat, wcześniejsze leczenie Zanaflex, steroids, amantadine, indocin, baclofen Pacjent 4: EDSS 7.0, historia choroby 15 lat, wcześniejsze leczenie Steroids, Betaseron, calcium, vitamin C, avonex Pacjent 5: EDSS 6.0, historia choroby 5 lat, wcześniejsze leczenie Steroids, Betaseron, wellbutrin, baclofen, (nieudana terapia immunomodulująca)
Perini 2006 [20]	Badanie przeprowadzone na 50 pacjentach chorych na SPMS. 25 leczonych Mitoxantronem, 25 Cyclophosphamidem. Leczenie: Mitoxantrone 8 mg/m <sup>2</sup> na 2 miesiące przez okres 2 lat. Średni czas trwania choroby: 11.5 lat Czas trwania fazy SP: 27±14 miesięcy Wskaźnik nawrotów w przebiegu ostatnich 2 lat: 2.1±1.8 Średnia wartość EDSS po 2 latach leczenia: 3.9

Publikacja	Opis
	EDSS po 1 roku leczenia: 4.7 EDSS na początku leczenia: 5.5 Pacjenci wcześniej leczeni IFNB: 22/25
<b>Esposito 2010 [7]</b>	Badanie przeprowadzone na 289 pacjentach chorych na MS leczonych Mitoxantronem. 79 RRMS, 210 SPMS. Wcześniejsze leczenie: 140 pacjentów: terapia immunomodulująca (glatiramer acetate lub beta-interferons), 29 pacjentów: doustne leki immunosupresyjne (azatioprine lub methotrexate), 15 pacjentów: cyclophosphamide, 29 pacjentów: nie leczono. Dane dla pacjentów SPMS: Średni czas trwania choroby: 11.4 (1.0-47.1) Zmiana EDSS w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia: 1.3 EDSS na początku leczenia: 5.3 (3.5-8.0) EDSS na końcu leczenia: 5.7 EDSS 1 rok po zakończeniu leczenia: 5.9 Ilość nawrotów w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem leczenia: 1.4 (0-10) Czas trwania leczenia: 1.8 (0.6-8.8) Ilość cykli leczenia: 7 (5-12) Skumulowana dawka leku (mg/m <sup>2</sup> ) 62 (30-100)
<b>Rivera 2013 [21]</b>	Badaniem objęto 395 pacjentów z SPMS Średni czas trwania choroby: 13,0 Mediana EDSS: 6,5 Odsetek pacjentów bez wcześniejszego leczenia MS: 2,8%

W pracy Wicha 2005 [31] oraz Mirowska-Guzel [15] wyraźnie wskazano, że mitoksantron ma ograniczone zastosowanie i jest potencjalnie bardzo toksyczny. Leczenie mitoksantronem powinno być zarezerwowane tylko dla pacjentów z szybko postępującą chorobą doprowadzającą do dużego deficytu, **jeżeli próby innych terapii nie przyniosły oczekiwanych rezultatów** [31,15]. Analogiczne konkluzje zostały przedstawione w przeglądzie Boneshi 2013 [14], w którym to autorzy sugerują przed zastosowaniem mitoksantronu dokładną ocenę korzyści do ryzyka oraz uwzględnienie dostępu do alternatywnych opcji terapeutycznych o wyższym profilu bezpieczeństwa.

### Podsumowanie

Ankietowani eksperci wskazali zgodnie, że w rozważanej populacji docelowej (pacjenci z czynnym stadium SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego) stosuje się **jedynie leczenie objawowe wraz z ewentualnym leczeniem rzutów choroby** (metyloprednizolon, prednizon). Aktualnie **brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu** (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b [26,18]. Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii w Polsce, ze względu na **brak technologii opcjonalnej** możliwej do zastosowania w rozpatrywanej populacji docelowej dla ocenianej interwencji, **jako komparator wybrano naturalny przebieg choroby** [26,18], co jest zgodne z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań (...) §4 pkt. 4.

Naturalny przebieg choroby jest związany z zastosowaniem najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych (BSC, ang. best supportive care), który obejmuje leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe [18]:

- W okresie rzutów choroby (zaostrzenia) stosuje się sterydy tj. metyloprednizolon, czy prednizon przez okres od 5 do 7 dni.
- Leczenie objawowe składa się z terapii mającej na celu uniknięcie takich komplikacji jak m.in. spastyczność, zmęczenie, zaburzenia czynności dróg moczowych, ból, depresja oraz zaburzenia poznawcze.

**Punkt II. b)****II. W ramach analizy ekonomicznej:****Porównanie betaferon vs mitoksantron**

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego w rozdziale „4.1. Istniejąca praktyka kliniczna” jednoznacznie wykazał poprzez opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej, że preparat mitoksantron powinien być stosowany w leczeniu SM w postaci wtórnie – postępującej.

Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej (Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015) oraz w analizie wpływu na budżet dla preparatu mitoksantron opublikowanych na stronach BIP AOTMiT (<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4077-085-2015-zlc>) przedstawiono stanowisko Prof. dr hab. D. Ryglewicz – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii oraz stanowisko podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Mitoxantron-Ebewe, z których jednoznacznie wynika, że mitoksantron jest finansowany ze środków publicznych w SPMS. Ponadto Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości rekomendują objęcie refundacją preparatu mitoksantron we wskazaniu SPMS lub RRMS (Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.; Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.).

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca w ramach analizy użyteczności kosztowej oprócz porównania produktu betaferon z BSC powinien dodatkowo wykonywać porównanie z produktem mitoksantron, co odzwierciedlałoby aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania betaferon vs mitoksantron § 5 Rozporządzenia.

**InAr:**

Analitycy AOTMiT powołując się na opinię prof. Ryglewicz zamieszczoną w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT-OT-4352-1/2015 [32] oraz informacje zamieszczone w analizie wpływu na budżet dla mitoksantronu opublikowanej na stronie BIP AOTMiT [16] sugerują, że mitoksantron jest finansowany ze środków publicznych w SPMS (patrz poniższy fragment pisma Ministra Zdrowia znak MZ-PLR.4600.710.2015.3.HM – „czerwona ramka”).



Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej (Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015) oraz w analizie wpływu na budżet dla preparatu mitoksantron opublikowanych na stronach BIP AOTMiT (<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4077-085-2015-zlc>) przedstawiono stanowisko Prof. dr hab. D. Ryglewicz – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii oraz stanowisko podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Mitoksantron-Ebewe, z których jednoznacznie wynika, że mitoksantron jest finansowany ze środków publicznych w SPMS. Ponadto Prezes

Agencji oraz Rada Przejrzystości rekomendują objęcie refundacją preparatu mitoksantron we wskazaniu SPMS lub RRMS (Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.; Rekomendacja nr 68/2015-z dnia 31 sierpnia 2015 r.).

Powyższa uwaga analityków AOTMiT nie znajduje odzwierciedlenia w rzeczywistości, gdyż zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [34] (*załącznik 1t*) substancja mitoksantron nie jest refundowana w ramach importu docelowego w SPMS (kod ICD-10: G35 nie jest uwzględniony w odpowiednich rozporządzeniach MZ [23,24]; patrz Tabela 3).

Na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ [34] (*załącznik 1t*) substancja mitoksantron jest refundowana (we wskazaniach onkologicznych; patrz Tabela 3) w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne [30] w poniższych wskazaniach (Rozporządzenie MZ z dnia 22 listopada 2013 r. [24] (Dz.U. poz. 1520 wraz z późniejszymi zmianami, tj. Rozporządzenie MZ z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1441) [23]).

Tabela 3. Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron na podstawie Wykazu substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy [23,24]

Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron (mitoksantronum) [23,24]	
(Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)	
C50 nowotwór złośliwy sutka	C91.7 inna białaczka limfatyczna
C50.0 brodawka i otoczka brodawki sutkowej	C91.9 białaczka limfatyczna, nieokreślona
C50.1 centralna część sutka	C92 białaczka szpikowa
C50.2 ćwiartka górna wewnętrzna sutka	C92.0 ostra białaczka szpikowa
C50.3 ćwiartka dolna wewnętrzna sutka	C92.1 przewlekła białaczka szpikowa
C50.4 ćwiartka górna zewnętrzna sutka	C92.2 podostra białaczka szpikowa
C50.5 ćwiartka dolna zewnętrzna sutka	C92.3 mięsak szpikowy
C50.6 część pachowa sutka	C92.4 ostra białaczka promielocytowa
C50.8 zmiana przekraczająca granice sutka	C92.5 ostra białaczka szpikowo-monocytoza
C50.9 sutek, nieokreślony	C92.7 inna białaczka szpikowa
C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego	C92.9 białaczka szpikowa, nieokreślona
C82 chłoniak niezłośliwy guzkowy (grudkowy)	C93 białaczka monocytoza
C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy	C93.0 ostra białaczka monocytoza
C82.1 mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy	C93.1 przewlekła białaczka monocytoza
C82.3 wielkokomórkowy, guzkowy	C93.2 podostra białaczka monocytoza
C82.7 inne postacie chłoniaka niezłośliwego guzkowego	C93.7 inna białaczka monocytoza
C82.9 chłoniak niezłośliwy, nieokreślony	C93.9 białaczka monocytoza, nieokreślona

**Wskazania refundacyjne dla substancji czynnej mitoksantron (mitoxantronum) [23,24]**
**(Kod ICD-10 oraz Nazwa ICD-10)**

C83 chłoniaki nieziarnicze rozlane	C91 inne białaczki określonego rodzaju
C83.0 z małych komórek (rozlany)	C94.0 ostra czerwienica i białaczka erytroblastyczna (erytroleukemia)
C83.1 z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany)	C94.1 przewlekła czerwienica
C83.2 mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)	C94.2 ostra białaczka megakarioblastyczna
C83.3 wielkokomórkowy (rozlany)	C94.3 białaczka z komórek tucznych
C83.4 immunoblastyczny (rozlany)	C94.4 ostra szpikowica uogólniona
C83.5 limfoblastyczny (rozlany)	C94.5 ostre zwłóknienie szpiku
C83.6 niezróżnicowany (rozlany)	C94.7 inna określona białaczka
C83.7 guz (chłoniak) Burkitta	C95 białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych	C95.0 ostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C83.9 rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	C95.1 przewlekła białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	C95.2 podostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84.0 ziarniniak grzybiasty	C95.7 inna białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju
C84.1 choroba Sezary'ego	C95.9 białaczka, nieokreślona
C84.2 chłoniak strefy T	C96 inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny	C96.0 choroba Letterera-Siwego
C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T	C96.1 histiocytoza złośliwa
C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki I	C96.2 guzy złośliwe z komórek tucznych
C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych	C96.3 prawdziwy chłoniak histiocytarny
C85.0 mięsak limfatyczny	C96.7 inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych
C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony	C96.9 nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i pokrewnych, nieokreślone
C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	D46 zespoły mielodysplastyczne
C85.9 chłoniak nieziarniczy, nieokreślony	D46.0 oporna niedokrwistość bez syderoblastów
C91 białaczka limfatyczna	D46.1 oporna niedokrwistość z syderoblastami
C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna	D46.2 oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów
C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa	D46.3 oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją
C91.2 podostra białaczka limfocytowa	D46.4 oporna niedokrwistość, nieokreślona
C91.3 białaczka prolimfocytarna	D46.7 inne zespoły mielodysplastyczne
C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)	D46.9 zespół mielodysplastyczny, nieokreślony
C91.5 białaczka dorosłych z komórek T	

Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej AOTMiT-OT-4352-1/2015 [32] na stronie 18 przedstawiono dane NFZ (patrz poniżej) na podstawie, których w okresie 01.2012-05.2015 żaden pacjent z MS (ICD-10 G35) nie uzyskał zgody na refundację leków zawierających mitoksantron.

**Oszacowanie populacji wg danych NFZ**

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane Agencji przez NFZ (pismo znak DGL.036.89.2015.W.24016.ALA z dnia 17.08.2015 r.) dotyczące liczby pacjentów z wnioskowanymi rozpoznaniem wg ICD-10:

Tabela 3. Liczba pacjentów z wnioskowanymi rozpoznaniem ICD-10 wg danych NFZ.

Rozpoznanie ICD-10	Liczba pacjentów ogółem				Liczba pacjentów, którzy otrzymali zgody na refundację leków zawierających mitoxantronum			
	2012	2013	2014	2015 (I-V)	2012	2013	2014	2015 (I-V)
G35	43 855	43 875	43 877	34 694	-	-	-	-
C50	158 553	166 056	174 032	137 890	21	19	15	5
C82	5 948	5 927	5 727	3 948	-	1	2	-
C83	10 435	10 799	10 762	7 689	4	8	5	3
C84	2 053	2 114	2 244	1 496	1	-	1	-
C85	6 445	7 169	8 058	5 886	3	8	8	1
C92.0	2 730	2 949	3 130	2 050	53	119	150	48
C96	2 900	2 954	2 905	1 885	1	1	-	-

Dodatkowo przeanalizowano opinie prof. Ryglewicz zaprezentowane w analizie weryfikacyjnej AOTMiT-OT-4352-1/2015 [32] i nie zidentyfikowano fragmentu wskazującego, że Pani Profesor sugeruje aktualne finansowanie mitoksantronu ze środków publicznych, co więcej w analizie wpływu na budżet dla preparatu Mitoksantron Ebewe [16] na stronie 30 (rozdział 1.5.2. **Aktualny koszt substancji mitoksantron dostępnej w ramach importu docelowego** [16]) znajduje się fragment (patrz „ramka czerwona” poniżej) wyraźnie wskazujący, iż obecnie mitoksantron nie jest refundowany w stwardnieniu rozsianym (postacie RR/SPMS).

**1.5.2. Aktualny koszt substancji mitoksantron dostępnej w ramach importu docelowego**

Zgodnie z *Katalogiem świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia)* [60] wartość punktowa świadczenia 5.08.05.0000037 „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoksantronum) – 100 mg” wynosi 64,0519 punktów. Na podstawie Informatora o umowach NFZ [19] przyjęto, że koszt jednego punktu to 52 PLN. Wobec tego koszt 1 mg mitoksantronu (rozliczanego w ramach powyższej procedury) wynosi 33,3070 PLN (=52 x 64,0519/100).

Powyższa procedura dotyczy chorych onkologicznych. W leczeniu stwardnienia rozsianego (RRMS oraz SPMS) mitoksantron nie jest refundowany, lecz zgodnie z opinią eksperta medycznego podawany w ramach hospitalizacji (świadczeniodawca ponosi pełny koszt zakupu leku dla pacjenta – oznacza to aktualne przerzucenie kosztów terapii mitoksantronem na świadczeniodawcę).

Na podstawie powyższych informacji koszty z perspektywy budżetu NFZ ponoszone na refundację substancji mitoksantron w grupie pacjentów z RRMS oraz SPMS wynoszą 0,00 PLN (aktualnie koszt został przerzucony na świadczeniodawcę).

Na podstawie powyższych informacji uwaga analityków AOTMiT sugerująca aktualne finansowanie ze środków publicznych mitoksantronu w postaci SPMS nie znajduje odzwierciedlenia w rzeczywistości.

Należy zauważyć, iż w istniejącym stanie prawnym świadczeniodawca (np. szpital) może rozliczyć hospitalizację chorego z MS w ramach grupy JGP (A36 CHOROBY DEMIELINIZACYJNE) w trakcie, której lekarz może podać chemioterapeutyk (np. mitoksantron), jednakże koszt leku ponosi świadczeniodawca nie zaś płatnik publiczny.

Ponadto zgodnie z przedstawioną odpowiedzią MZ (patrz poniżej) na zapytanie agencji AOTMiT [32] w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Mitoxantron Ebewe (mitoksantron) we wskazaniu stwardnienie

rozsiarne zostanie utworzony nowy program lekowy, stąd wydaje się wysoce prawdopodobne, iż leczenie mitoksantronem zostanie skierowane tylko i wyłącznie do grupy najbardziej potrzebujących pacjentów, u których wcześniejsze leczenie (m.in. interferonem beta-1b) nie przyniosło oczekiwanych rezultatów.

#### Komentarz analityków Agencji:

Możliwość finansowania Mitoksantronu-Ebewe we wskazaniu stwardnienie rozsiarne w ramach katalogu chemioterapii budzi wątpliwości, tym bardziej, że w odpowiedzi na zapytanie Agencji, Ministerstwo Zdrowia przekazało następującą informację: „w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzony zostanie nowy program lekowy” (pismo znak PLR.4600.1636.3.2015.MR z dnia 06.08.2015 r.)

#### **Punkt II. c)**

II. W ramach analizy ekonomicznej:

Porównanie betaferon vs mitoksantron

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego w rozdziale „4.1. Istniejąca praktyka kliniczna” jednoznacznie wykazał poprzez opinie ekspertów klinicznych oraz wytyczne praktyki klinicznej, że preparat mitoksantron powinien być stosowany w leczeniu SM w postaci wtórnie – postępującej.

Dodatkowo w analizie weryfikacyjnej (Nr: AOTMIT-OT-4352-1/2015) oraz w analizie wpływu na budżet dla preparatu mitoksantron opublikowanych na stronach BIP AOTMIT (<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4077-085-2015-zlc>) przedstawiono stanowisko Prof. dr hab. D. Ryglewicz – Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neurologii oraz stanowisko podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Mitoksantron-Ebewe, z których jednoznacznie wynika, że mitoksantron jest finansowany ze środków publicznych w SPMS. Ponadto Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości rekomendują objęcie refundacją preparatu mitoksantron we wskazaniu SPMS lub RRMS (Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.; Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.).

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca w ramach analizy użyteczności kosztowej oprócz porównania produktu betaferon z BSC powinien dodatkowo wykonywać porównanie z produktem mitoksantron, co odzwierciedlałoby aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania betaferon vs mitoksantron § 5 Rozporządzenia.

#### InAr:

W ramach analizy klinicznej [12] w rozdziale **8.2.1.1. Zestawienie wyników dla porównań INFB-1b vs PL oraz MTX vs PL** przedstawiono otrzymane wyniki z analiz porównawczych interferonu beta-1b vs PL oraz mitoksantronu vs PL w populacji pacjentów z SPMS ogółem (z rzutami lub bez). Z uwagi na różnice odnośnie włączonych do porównań populacji (do badania MIMS 2002 włączono dodatkowo pacjentów z pogarszającym się RRMS), a także różnice w okresie obserwacji (dla prób porównujących INFB-1b vs PL okres obserwacji wynosił

do 3 lat, a dla próby, w której porównywano MTX vs PL: 2 lata w ocenie skuteczności i 3 lata w ocenie bezpieczeństwa) i duże rozbieżności w wielkości analizowanych prób klinicznych (łącznie ok. 670 na grupę w badaniach włączonych vs ok. 62 na grupę w badaniu MIMS 2002, z czego ok. 50% dotyczyło pacjentów z SPMS) wyniki zestawiono w formie tabelarycznej. Dodatkowo jeden z autorów badania MIMS [9] oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mitoksantronu w leczeniu chorych z MS (w szczególności SPMS) w opracowaniu Morrissey 2005 [15] odnosząc się do wyników swojej pracy wskazuje, że 25,5% pacjentów z SPMS nie doświadczało rzutów choroby. **Ze względu na zidentyfikowaną przez analizujących wyniki heterogeniczność kliniczną zgodnie z wytycznymi HTA [1] odstąpiono od obliczania wyników porównania pośredniego (tj. INFB-1b vs MTX), gdyż takie porównanie nie byłoby uzasadnione, a wyniki porównania nie mogłyby zostać uznane za wiarygodne [12].**

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie charakterystyk wyjściowych grup placebo z poszczególnych badań RCT z przeprowadzonym testem istotności różnicy dwóch średnich opartych na statystyce Z. Wartości *p* poniżej poziomu 0,05 (zaznaczone kolorem czerwonym w Tabela 4) dla porównania *MIMS vs EU-SPMS* oraz odpowiednio *MIMS vs combined* wskazuje na wyraźną rozbieżność pomiędzy porównywanymi grupami, **co potwierdza konieczność odstąpienia od obliczania wyników porównania pośredniego (tj. INFB-1b vs MTX), gdyż takie porównanie nie byłoby uzasadnione, a wyniki porównania nie mogłyby zostać uznane za wiarygodne [12].**

Tabela 4. Porównanie charakterystyk grup pacjentów otrzymujących placebo w ramach rozważanych badań RCT

Parametr	Grupa placebo w poszczególnych badaniach uwzględnionych w AKL [12] w porównaniu MTX 12 mg/m <sup>2</sup> vs PL			P dla porównania MIMS vs EU-SPMS*	P dla porównania MIMS vs combined (EU- oraz NA-SPMS)*
	MIMS 2002	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004		
Wiek, średnia w latach (SD)	40,02 (7,88)	40,9 (7,2)	47,6 (0,46 <sup>^^</sup> )	0,4046	0,2467
Płeć żeńska (K), n (%)	31** (48%)	230** (64,2)	185 (60)	0,0184	0,0323
Czas trwania choroby, średnia w latach (SD)	10,27 (6,86)	13,4 (7,5)	14,9 (0,48 <sup>^^</sup> )	0,0009	0,0007
Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)	4,69 (0,97)	5,2 (1,1)	5,1 (0,07 <sup>^^</sup> )	0,0001	0,0003

\* Test istotności różnicy dwóch średnich oparty na statystyce Z

\*\* Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^^</sup>SEM

Na podstawie powyższych informacji **nie jest możliwe przeprowadzenia analizy koszty-użyteczność/koszty-efektywność** dla porównania interferonu beta-1b vs mitoksantron. Ponadto brak podstaw do stwierdzenia o braku różnic w zakresie wyników zdrowotnych rozważanych opcji terapeutycznych, stąd nie ma zastosowania §5 ust. 3 Rozporządzenia MZ [22] (tj. nie można przeprowadzić analizy minimalizacji kosztów).

Dodatkowo nie zachodzą okoliczności, o których mowa w §13 ust. 3 ustawy o refundacji [29] (patrz rozdział 2.1.4 w załączniku).

### Podsumowanie

Ankietowani eksperci wskazali zgodnie, że w rozważanej populacji docelowej (pacjenci z czynnym stadium SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego) stosuje się jedynie leczenie objawowe wraz z ewentualnym leczeniem rzutów choroby (metyloprednizolon, prednizon). Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b [26,18]. Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii w Polsce ze względu na brak technologii opcjonalnej możliwej do zastosowania w rozpatrywanej populacji docelowej dla ocenianej interwencji, jako komparator wybrano naturalny przebieg choroby [26,18].

Naturalny przebieg choroby jest związany z zastosowaniem najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych (BSC, ang. best supportive care), który obejmuje leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe [18]:

- W okresie rzutów choroby (zaostrzenia) stosuje się steroidy tj. metyloprednizolon, czy prednizon przez okres od 5 do 7 dni.
- Leczenie objawowe składa się z terapii mającej na celu uniknięcie takich komplikacji jak m.in. spastyczność, zmęczenie, zaburzenia czynności dróg moczowych, ból, depresja oraz zaburzenia poznawcze.

#### Punkt II.1

##### Porównanie betaferon vs BSC

1) Istnieją rozbieżności w definicji populacji docelowej pomiędzy uzgodnionym z Ministerstwem Zdrowia programem lekowym, a populacją w analizie wnioskodawcy. Do uzgodnionego programu lekowego mają być włączani pacjenci z „co najmniej jednym rzutem choroby na przestrzeni 12 mies. poprzedzających kwalifikację do programu”. Natomiast w analizie wnioskodawcy uwzględniono pacjentów z „co najmniej 1 rzutem choroby i EDSS > 1 w okresie 2 lat przed włączeniem”. (§ 5, ust.2 pkt 1)

#### InAr:

Zgodnie z opisem zatwierdzonego przez MZ programu lekowego [33] w stosunku do pierwotnej wersji programu lekowego na podstawie, której określono wyjściową populację w modelu CUA nastąpiły poniższe zmiany w opisie programu.

Tabela 5. Przedstawienie głównych zmian wprowadzonych w zaakceptowanej przez MZ [33] wersji programu lekowego vs pierwotna wersja programu lekowego

Parametr	Pierwotna wersja programu lekowego	Nowa (zaakceptowana przez MZ) wersja programu lekowego
Definicja SPMS z rzutami	<p>Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego z rzutami definiowana jest, jako faza choroby, w którym stwierdza się łącznie następujące kryteria:</p> <p>– wystąpienie progresji w ciągu 24 miesięcy o więcej niż 1 punkt w skali EDSS niezależnie od rzutów. W sytuacji, kiedy w okresie 24 miesięcy w czasie których wystąpiła progresja w skali EDSS miał miejsce rzut choroby, konieczne jest wykazanie braku progresji choroby związanej z rzutem poprzez udokumentowanie braku wzrostu punktacji w skali EDSS po ustąpieniu objawów rzutu.</p> <p>– nakładające się zaostżenia (rzuty): co najmniej jeden rzut choroby od momentu konwersji do postaci wtórnie postępującej, jednak nie wcześniej, niż w ciągu ostatnich 2 lat.</p>	<p>Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego z rzutami definiowana jest, jako faza choroby, w którym stwierdza się łącznie następujące kryteria:</p> <p>– wystąpienie progresji w ciągu 12 miesięcy, co najmniej o 1 punkt w skali EDSS niezależnie od rzutów (ocena w skali EDSS powinna być przeprowadzona nie wcześniej niż po 3 miesiącach od wystąpienia rzutu). W sytuacji, kiedy w okresie 12 miesięcy w czasie których wystąpiła progresja w skali EDSS miał miejsce rzut choroby, konieczne jest wykazanie braku progresji choroby związanej z rzutem poprzez udokumentowanie braku wzrostu punktacji w skali EDSS po ustąpieniu objawów rzutu</p> <p>– co najmniej 1 rzutu choroby na przestrzeni 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do programu lekowego. Rzut powinien być udokumentowany klinicznie jako wystąpienie objawów neurologicznych powodujących wzrost o co najmniej 1 punkt w zakresie co najmniej jednego układu funkcjonalnego.</p>
Wyjściowy poziom EDSS	EDSS 3,0 – 6,5	EDSS 3,0-6,0

Zgodnie z opracowaniem Unger 2001 [28] wykonanym na potrzeby FDA, w badaniu europejskim EU-SPMS [8] średni czas spędzony w postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego (SPMS) wynosił 1,3 lata, natomiast w badaniu przeprowadzonym w populacji amerykańskiej NA-SPMS 2004 [27] 4,0 lata. Dodatkowo najliczniejszą grupę w badaniu EU-SPMS stanowili pacjenci z diagnozą SPMS postawioną w okresie 12-24 miesięcy przed włączeniem do badania, natomiast w badaniu NA-SPMS 2004 najliczniejszą grupę stanowili chorzy z SPMS trwającym dłużej, niż 4 lata (patrz Tabela 6).

Tabela 6. Porównanie czasu spędzonego w postaci wtórnie postępującej MS (SPMS) pomiędzy badaniami EU-SPMS oraz NA-SPMS

Okres czasu spędzonego w postaci SPMS	Odsetek pacjentów z badania	
	EU-SPMS	NA-SPMS 2004
< 1 rok	22%	9%
od 1 do < 2 lat	35%	22%
od 2 do < 3 lat	15%	22%
od 3 do < 4 lat	10%	12%
≥ 4 lat	18%	35%

W badaniu przeprowadzonym w populacji amerykańskiej NA-SPMS 2004 [27] wskaźnik rzutów (relapse rate) stanowił tylko 40% poziomu rzutów w badaniu europejskim EU-SPMS [8]. W szczególności 2 lub więcej rzutów w okresie 2 lat przed włączeniem do leczenia produktem Betaferon doświadczyło ponad 78% pacjentów z badania europejskiego EU-SPMS [8] w porównaniu z tylko niespełna 45% pacjentów z badania NA-SPMS [27].

Na podstawie powyższych informacji ze względu na:

- Zbliżoną charakterystykę pacjentów z badania EU-SPMS do nowozdefiniowanej populacji docelowej [33] (tj. w sposób najpełniejszy odpowiadają nowozdefiniowanej populacji docelowej zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego).

- Fakt, iż bazując na danych z opracowań Unger 2001 [28] oraz Kappos 2004 [10] wyniki uzyskane w badaniu EU-SPMS dla subpopulacji pacjentów z **EDSS>1 oraz rzutami** (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania) odpowiadają wynikom dla subpopulacji pacjentów z **EDSS ≥ 1 oraz z rzutami** (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania)

w niniejszej analizie zdecydowano się na oparcie się na wynikach badania EU-SPMS w subpopulacji pacjentów z **EDSS ≥ 1 oraz z rzutami** (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania).

Analiza kliniczna [12] zawiera wyniki badania EU-SPMS dla populacji pacjentów z **EDSS ≥ 1 oraz z rzutami** nie jest konieczne ponowne analizowanie danych z badania.

W załączniku do niniejszego pisma przedstawiono parametry w modelu wymagające zmiany ze względu na dostosowanie do zapisów nowego programu lekowego [33] oraz uaktualnione wyniki analizy CUA.

### Punkt II.2

2) W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano skuteczności klinicznej (z uwzględnieniem 95%CI) oddzielnie dla populacji z badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004. (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)

#### InAr:

Ze względu na dostosowanie modelu do nowozdefiniowanej populacji docelowej (zgodnie z zapisami zatwierdzonego przez MZ programu lekowego) i tym samym oparcie się na badaniu EU-SPMS w ramach analizy podstawowej wykorzystano nowe wartości HR na poziomie **0,44**, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości skrajne z przedziału 95% CI: odpowiednio **0,26** oraz **0,78** (patrz Tabela 11).

Ponadto w modelu CUA (plik MS Excel 2013: **CUA\_Betaferon\_28.09.2015.xlsx**) zaimplementowano możliwość przyjęcia dowolnego poziomu HR, w szczególności wartości HR wyznaczonymi w oparciu o badania RCT, zatem uwaga analityków AOTMiT wydaje się bezpodstawna.

### Punkt II.3

3) Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych (odrębnie) z wyszczególnieniem kosztów leków. (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia)

#### InAr:

Zgodnie z §5 ust. 2 pkt. 1 Rozporządzenia MZ [22] (patrz „zdjęcie” poniżej) w ramach analizy podstawowej należy przedstawić zestawienie **oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii**. Zapis ten nie precyzuje konieczności wyszczególnienia **składowej wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii**, stąd uwaga analityków AOTMiT jest bezzasadna.

#### 2. Analiza podstawowa zawiera:

- 1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:
  - a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
  - b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;



Zgodnie z §6 ust. 1 punkty 3-6 Rozporządzenia MZ [22] (patrz „zdjęcie” poniżej) w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego (BIA) należy przedstawić **składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii**, stąd prawdopodobnie niewłaściwe rozumienie przez analityków agencji AOTMiT zapisów Rozporządzenia MZ [9] w zakresie przedstawienia wyników analizy ekonomicznej wynika z nadinterpretacji przepisów (tj. stosowanie zapisów dotyczących analizy BIA do analizy ekonomicznej).

- 3) oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występują;
- 4) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- 5) ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- 6) oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;

#### Punkt III.1

1) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku, w zakresie wyżej wymienionych rozbieżności. (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b)

Poprzez niespełnienie powyższego, niespełniony jest również paragraf § 6. ust. 1 pkt 2 oraz § 6. ust. 2 Rozporządzenia.

#### InAr:

W ramach dostosowania oszacowania populacji docelowej do zapisów zatwierdzonego przez MZ projektu programu lekowego [33] [REDAKTOWANE] o ustosunkowanie się do wpływu wprowadzonych zmian w zapisach programu na liczebność populacji docelowej. W tabeli poniżej przedstawiono uaktualnione oszacowanie populacji docelowej.

Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej – chorzy na czynną postać SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do zatwierdzonego przez MZ programu lekowego

Parametr	Dane	Liczba chorych w 2016 roku	Źródło / Komentarz
Chorzy na MS w Polsce	–	36 412	Patrz Tabela 3 w pierwotnej wersji analizy BIA [11]
Chorzy na SPMS w Polsce	–	14 449	Patrz Tabela 10 w pierwotnej wersji analizy BIA [11]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]



Parametr	Dane	Liczba chorych w 2016 roku	Źródło / Komentarz
Liczebność populacji docelowej (chorzy na aktywną postać SPMS spełniający wszystkie kryteria kwalifikacji do nowego programu lekowego)		817	

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono odpowiednio [redacted] odsetek pacjentów spełniających równocześnie rozpatrywane kryteria kwalifikacji do programu (tj. **Co najmniej 1 rzutu choroby na przestrzeni 12 miesięcy** oraz **Wystąpienie progresji w ciągu 12 miesięcy co najmniej 1 punkt w skali EDSS**). Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w pliku *BIA\_Betaferon\_29.09.2015.xlsx*.

Tabela 8. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy (2016-2019)

Rok	2016	2017	2018	2019
Liczebność populacji docelowej – Analiza podstawowa	817	816	815	813
Liczebność populacji docelowej – Scenariusz minimalny	1 089	1 088	1 086	1 085
Liczebność populacji docelowej – Scenariusz maksymalny	545	544	543	542

### Punkt III.2

2) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Wnioskodawca dokonał oszacowania liczby pacjentoterapii dla Betaferonu stosowanego w aktualnie finansowanym programie lekowym „Leczenie Stwardnienia Rozsianego (ICD-10 G 35)”, natomiast nie przedstawił oszacowania populacji pacjentów stosujących obecnie Betaferon we wnioskowanym wskazaniu. (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c)

#### InAr:

W ramach pierwotnej analizy BIA [11] oparto się na danych NFZ i oszacowano prawdopodobną liczbę chorych leczonych produktem Betaferon w programie lekowym na poziomie 3 929 osób. W ramach uaktualnienia oszacowania liczebności chorych aktualnie leczonych produktem Betaferon wykorzystano pierwotnie przedstawione oszacowanie (3929 osób) leczonych w ramach programu lekowego oraz odsetek pacjentów leczonych poza programem.

Zgodnie z przeprowadzoną ankietą w ramach raportu Błaszczak 2014 [3]:

- NFZ finansuje leczenie w ramach programu lekowego 49,8% pacjentów;
- Firmy farmaceutyczne finansują leczenie u 11,7% pacjentów;
- Organizacje pozarządowe finansują leczenie u 0,6% pacjentów;
- 1,8% pacjentów samodzielnie finansują terapię
- pozostali ankietowani stwierdzili, że nie są objęci programem terapeutycznym.

Bazując na powyższych danych spośród wszystkich leczonych pacjentów około 22,07% otrzymuje terapię w ramach programu lekowego, stąd łączna prognozowana liczba chorych z MS leczonych produktem Betaferon wynosi około 5 041 osób (= 3 929 leczonych produktem Betaferon w ramach PL [11] / (1-22,07%)). Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w pliku *BIA\_Betaferon\_29.09.2015.xlsx* dołączonym do niniejszego uzupełnienia.

**Punkt III.3**

3) Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu. (§ 6. ust. 1 pkt 9)

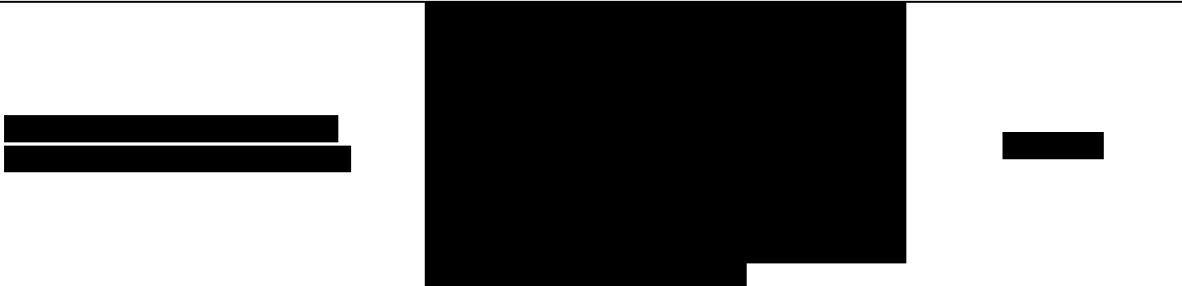
Poprzez niespełnienie powyższego, niespełniony jest również paragraf § 6. ust. 6.

**InAr:**

W ramach przeprowadzonego uaktualnienia do analizy BIA [11] w niniejszym podpunkcie przedstawiono zestawienie tabelaryczne danych/założeń, o których mowa w §6. Ust. 1 pkt. 9 Rozporządzenia MZ [22].

**Tabela 9. Wyszczególnienie założeń wykorzystanych w analizie BIA**

Parametr	Dane	Komentarz
Rozpowszechnienie stwardnienia rozsianego w polskiej populacji	95/100 000 osób	Patrz rozdział 1.3.1. [11]
Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z Klinicznie izolowanym zespołem sugerującym MS (CIS – Clinically isolated syndrome) potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem Betaferon® zgodnie z kryteriami zawartymi w ChPL	Patrz Tabela 6 [11]	Patrz rozdział 1.3.1. [11]
Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z RRMS i SPMS potencjalnie kwalifikujących się do terapii produktem Betaferon® zgodnie z kryteriami zawartymi w ChPL	Patrz Tabela 7 [11]	Patrz rozdział 1.3.1. [11]
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	Patrz Tabela 8 [11]	Patrz rozdział 1.3.1. [11]
Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Betaferon®	Patrz Tabela 7 oraz Tabela 8	Patrz <b>Punkt III.1</b> powyżej oraz rozdział 1.3.2 [11]
Populacja, w której produkt Betaferon® jest obecnie stosowany	Patrz <b>Punkt III.2</b> powyżej	Patrz <b>Punkt III.2</b> powyżej oraz rozdział 1.3.3 [11]
Liczba pacjentów leczonych produktem Betaferon w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej	Patrz <b>Tabela 18</b>	Patrz <b>Dodatkowa uwaga agencji AOTMiT</b> poniżej
Model BIA	Patrz <b>Analiza wpływu na budżet (BIA) oraz model BIA</b> poniżej	Patrz <b>Dodatkowa uwaga agencji AOTMiT</b> poniżej
Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego (NFZ) na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku refundacyjnym	Patrz opis pod <b>Tabela 20</b>	Patrz <b>Dodatkowa uwaga agencji AOTMiT</b> poniżej
Oszacowania, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt. 4-7)	Patrz <b>Tabela 20 - Tabela 23</b>	Patrz <b>Dodatkowa uwaga agencji AOTMiT</b> poniżej



**Dodatkowa uwaga Agencji AOTMiT:**

Ponadto, należy zaimplementować ww. uwagi do przesłanych analiz i modeli wnioskodawcy, z uwzględnieniem ostatecznej treści uzgodnionej z Ministrem Zdrowia programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”.

**InAr:****Analiza ekonomiczna oraz model CUA:**

Opis modyfikacji parametrów modelu CUA związanych z dostosowaniem do zapisów zmienionego programu lekowego [33] przedstawiono w odpowiedzi na **Punkt II.1.** Aktualizacja analizy ekonomicznej została opisana w ramach Załącznika do niniejszego pisma (Rozdział 2.1.) Dodatkowo zmiany zostały zaimplementowane w pliku *CUA\_Betaferon\_28.09.2015.xlsx* dołączonym do niniejszego *Uzupełnienia analityków Instytutu Arcana*.

**Analiza wpływu na budżet (BIA) oraz model BIA**

W ramach dostosowania analizy wpływu na budżet (BIA) do zaakceptowanych przez MZ zapisów programu lekowego [33] uaktualniono oszacowanie liczebności chorych kwalifikujących się do programu lekowego (patrz **Punkt III.1** powyżej). Dodatkowo zmodyfikowano model BIA dostosowując go do nowych kryteriów kwalifikacji do programu [33] (tj. wyjściowe EDSS 3,0-6,0) oraz uwzględniając uaktualnione dane z analizy CUA (patrz plik *CUA\_Betaferon\_28.09.2015.xlsx* dołączony do niniejszego uzupełnienia). Zakres zmian oraz uaktualnione wyniki w ramach BIA zostały opisane w Załączniku do niniejszego pisma (Rozdział 2.2).

**1. PIŚMIENNICTWO**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Avasarala J.R., Cross A.H., Clifford D.B., Singer B.A., Siegel B.A., Abbey E.E.; Rapid onset mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis; *Mult.Scler.*; 9; 1; 59-62; 2003
3. Błaszczak M. et al.; Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce (Biała księga); w Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego w Warszawie; Warszawa 2014;
4. Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone
5. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version, Stand: 23.04.2014); [http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms\\_mslI\\_20140423.pdf](http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_mslI_20140423.pdf)
6. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C et al.: Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997; 62(2): 112-8.
7. Esposito F., Radaelli M., Martinelli V., Sormani M.P., Martinelli B.F., Moiola L., Rocca M.A., Rodegher M., Comi G.; Comparative study of mitoxantrone efficacy profile in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis; *Mult.Scler.*; 16; 12; 1490-1499; 2010
8. European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon  $\beta$ -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
9. Hartung HP, Gonsette R, Konig N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002, 360: 2018-2025.
10. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K et al.: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004, 63: 1779-1787
11. [Redacted]
12. [Redacted]
13. Marriott JJ et al., Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis; *Neurology*® 2010;74:1463–1470
14. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD002127. DOI: 10.1002/14651858.CD002127.pub3.
15. Mirowska-Guzel D.; Therapy of rapidly progressive multiple sclerosis; "TERAPIA" (267) , Strona 52-57; [https://groups.yahoo.com/neo/groups/ULT\\_neuro/conversations/topics/41](https://groups.yahoo.com/neo/groups/ULT_neuro/conversations/topics/41)
16. Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Karków maj 2015; [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/085/AW/085\\_AW\\_OT\\_4352\\_1\\_Mitoxantron-Ebewe\\_BIA\\_2015.08.21.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/AW/085_AW_OT_4352_1_Mitoxantron-Ebewe_BIA_2015.08.21.pdf)
17. Morrissey SP, Page E., Edan G., Mitoxantrone in the Treatment of Multiple Sclerosis; *The International MS Journal* 2005; 12: 74–87
18. [Redacted]
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
20. Perini P., Calabrese M., Tiberio M., Ranzato F., Battistin L., Gallo P.; Mitoxantrone versus cyclophosphamide in secondary-progressive multiple sclerosis: a comparative study (Structured abstract); *Journal of Neurology*; 253; 1034-1040; 2006

21. Rivera VM et al. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study; Rivera et al. BMC Neurology 2013, 13:80; <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/80>
  22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
  23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2014 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1441).
  24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. poz. 1520 wraz z późniejszymi zmianami)
  25. SM: Pacjenci i lekarze stają wobec dramatycznego problemu; Wywiad z dr hab. n. med. Andrzej Potemkowski z Uniwersytetu Szczecińskiego; Iwona Schymalla 28 września 2015 07:00; <http://www.medexpress.pl/pacjent/sm-pacjenci-i-lekarze-staja-wobec-dramatycznego-problemu/61581/> [data dostępu 29.09.2015]
- [REDACTED]
27. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. Neurology 2004; 63: 1788-1795.
  28. Unger EF. et al., Medical Officer Clinical Review for the June 28, 2000 Amendment to Supplemental BLA 98-0737. Betaseron.13.December 2001.: 1-58
  29. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
  30. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
  31. Wicha W., Zaborski J., Zastosowanie cytostatyków w stwardnieniu rozsianym – powrót do przeszłości?; FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII, 2005, 1, 33-41
  32. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum) we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015
  33. Załącznik do pisma MZ z dnia 06.08.2015 r. znak: PLA.4600.191.2015.6.KK
  34. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (z późn. zm.)

## 2. ZAŁĄCZNIK

### 2.1. Analiza ekonomiczna

#### 2.1.1. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

##### Stan neurologiczny pacjentów – dostosowanie danych do zakresu EDSS 3,0-6,0

Zgodnie z nowym zapisem w programie lekowym w modelu przyjęto, że leczenie interferonem beta-1b mogą rozpocząć wyłącznie chorzy z poziomem niewydolności odpowiadającym stanom EDSS 3,0 – 6,0.

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności oceniony w skali EDSS

EDSS	Opinia eksperta	Odsetek pacjentów w danym stanie EDSS [%]		
		NA-SPMS 2004 (grupa placebo)	NA-SPMS 2004 (grupa INF-B-1b)	Kufakowska 2010
EDSS 3,0		3,36%	4,87%	23,85%
EDSS 3,5		8,52%	8,08%	13,18%
EDSS 4,0		35,54%	30,76%	18,96%
EDSS 4,5		12,21%	10,19%	8,69%
EDSS 5,0		7,40%	6,10%	11,28%
EDSS 5,5		3,62%	4,82%	6,39%
EDSS 6,0		29,34%	35,18%	17,66%

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z zapisami pierwotnej wersji programu lekowego pacjent w stanie początkowym EDSS < 6,5 u którego w danym roku nastąpiła progresja do stanu EDSS 6,5 nie mógł dalej kontynuować terapii INF, gdyż niespełnione zostały kryteria kontynuacji zawarte w programie (ze względu na wzrost, o co najmniej 1 pkt. u pacjentów z początkowym EDSS<6,0 oraz o co najmniej 0,5 pkt u pacjenta z EDSS = 6,0).

Na podstawie powyższego w pierwotnej wersji modelu CUA zmieniono rozkład początkowy pacjentów w stanach EDSS 3,0-6,0 (patrz Tabela 10) oraz przyjęto brak pacjentów z EDSS 6,5 leczonych w programie (0% w stanie EDSS 6,5). W uaktualnionej wersji modelu CUA nie jest możliwa progresja pacjenta do stanu EDSS 6,5 w danym roku i równoczesna dalsza kontynuacja leczenia INF w roku kolejnym (tzn. pozostanie pacjenta w programie lekowym INF w przypadku progresji do stanu EDSS 6,5)

##### Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności – wykorzystanie najbardziej zbliżonych danych dla nowozdefiniowanej populacji

W badaniach EU-SPMS 1998 [8] jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności w okresie do 3 lat. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT, a także dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania), Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu EU-SPMS 1998 są przedstawione dla punktu odcięcia (*cut off*) i dotyczą okresu 893 dni (95% CI: 726; niemożliwe do oszacowania) [12].

W tabeli poniżej zebrano obliczone przez autorów publikacji *post-hoc* (Kappos 2004 [10]) wartości parametrów HR dla pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS ≥1.



Tabela 11. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs Placebo (EU-SPMS 1998)

Populacja	HR (95% CI) <sup>^</sup>	p
	EU-SPMS 1998	
Z rzutami oraz zmianą EDSS ≥ 1*	0,44 (0,26; 0,78)	0,003

<sup>^</sup>Dane zaczerpnięte z analizy *post-hoc* zaczerpnięte z publikacji Kappos 2004 [10];

\*W okresie 2 lat przed włączeniem do badania

Powyższe wyniki z metaanaliz przedstawionych w publikacji Kappos 2004 [10] wskazują, iż dla populacji pacjentów z rzutami i zmianą EDSS ≥1 (wyjściowo) względne ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (INFB-1b) [12]. Względne ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w analizowanej populacji docelowej (tj. pacjentów z SPMS z rzutami oraz zmianą EDSS ≥1) wynosi **0,44** (95% CI: 0,26; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 66% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamienny klinicznie [12]. W modelu pozostawiono możliwość przyjęcia dowolnego poziomu HR (również pierwotnego poziomu uzyskanego na podstawie meta-analizy badań EU-SPMS oraz NA-SPMS).

#### Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

W pierwotnej wersji modelu CUA wykorzystano dane z badania EU-SPMS przyjęto konserwatywnie, że leczenie interferonem beta-1b zmniejsza średni roczny wskaźnik rzutów (ARR) o 30% (tj. RR=0,7; wynik badania EU-SPMS) względem braku leczenia aktywnego (placebo), stąd nie było konieczności zmiany parametru w modelu.

## 2.1.2. Uaktualnione wyniki analizy koszty-żyteczność

### Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono uaktualnione wyniki analizy koszty-żyteczność (przy uwzględnieniu dostosowanego poziomu HR oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów), gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego dożywnego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do komparatora.

Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Tabela 12. Uaktualnione wyniki analizy koszty-żyteczność dla dożywnego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	330 152,11	223 919,86	389 871,49	223 919,86
Koszt inkrementalny [PLN]	106 232,25		165 951,63	
Efekt [QALY]	3,3747	2,1367	3,3747	2,1367
Efekt inkrementalny [QALY]	1,2381		1,2381	
Inkrementalny współczynnik koszty/żyteczność ICUR	85 805,28		134 041,47	

Uaktualnione wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy uwzględnieniu możliwości terapii INFB-1b w ramach programu lekowego wynosi 85 805,28 PLN (strategia z użyciem INFB-1b jest opcją efektywną kosztowo). W przypadku nie uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł 134 041,47 PLN/QALY i jest nieznacznie powyżej progu opłacalności.

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Tabela 13. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC

Strategia leczenia	Perspektywa wspólna (z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	483 490,90	378 422,44	543 210,29	378 422,44
Koszt inkrementalny [PLN]	105 068,47		164 787,85	
Efekt [QALY]	3,3747	2,1367	3,3747	2,1367
Efekt inkrementalny [QALY]	1,2381		1,2381	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	84 865,28		133 101,47	

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (budżet NFZ + pacjent) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy uwzględnieniu możliwości terapii INFB-1b w ramach programu lekowego wynosi 84 865,28 PLN (strategia z użyciem INFB-1b jest opcją efektywną kosztowo). W przypadku nie uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł 133 101,47 PLN/QALY i jest nieznacznie powyżej progu opłacalności.

### 2.1.3. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono następujące warianty (szczegółowo opisane w rozdziale 1.5 [18]):

- 1) Koszt leczenia objawowego - EDSS - spadek o 20%
- 2) Koszt leczenia objawowego - EDSS - wzrost o 20%
- 3) Progresa choroby wśród chorych poddanych terapii INFB-1b - minimalny HR – na podstawie EU-SPMS
- 4) Progresa choroby wśród chorych poddanych terapii INFB-1b - maksymalny HR– na podstawie EU-SPMS
- 5) Średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie leczonych INFB-1b - RR = 0,57
- 6) Wartość użyteczności na podstawie badania Orme 2007
- 7) Spadek użyteczności związany z rzutem choroby w oparciu o pracę Orme 2007 oraz badanie NA-SPMS
- 8) Brak różnic w zakresie wartości użyteczności dla danego EDSS pomiędzy INFB-1b, a BSC (brak wpływu wystąpienia rzutu choroby na obniżenie wartości użyteczności)
- 9) Średni wiek chorego rozpoczynającego terapię w ramach programu na poziomie 41 lat
- 10) Średni wiek chorego rozpoczynającego terapię w ramach programu na poziomie 47 lat

- 11) Odsetek kobiet w populacji docelowej chorych z SPMS na poziomie 58,1%
- 12) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie NA-SPMS (grupa placebo)
- 13) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie NA-SPMS (grupa INFB-1b)
- 14) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie Kułakowska 2010
- 15) *Compliance* na poziomie 86%
- 16) *Compliance* na poziomie 100%
- 17) Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii INFB-1b z powodu zdarzeń niepożądanych na poziomie 0,00%
- 18) Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta na poziomie 0,00%
- 19) Korekta połowy cyklu uwzględniona dla kosztów interferonu-beta-1b oraz kosztów monitorowania terapii
- 20) Stopy dyskontowe: koszty 5%, efekty 5%
- 21) Stopy dyskontowe: koszty 5%, efekty 0%
- 22) Stopy dyskontowe: koszty 0%, efekty 0%
- 23) Horyzont czasowy analizy: 10 lat
- 24) Rozważenie perspektywy społecznej – wariant dodatkowy analizy wrażliwości (wyniki przedstawione w oddzielnym wierszu; patrz Tabela 14)

Uaktualnione wyniki analizy wrażliwości (patrz Tabela 14) wykazały stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy podstawowej (leczenie produktem Betaferon<sup>®</sup> w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostaje nadal opcją efektywną kosztowo). Jedynie w przypadku uwzględnienia maksymalnej wartości HR dla progresji choroby (podpunkt 4 analizy wrażliwości) oraz przyjęcia 10 letniego horyzontu czasowego analizy (podpunkt 23 analizy wrażliwości) współczynnik ICUR wyniósł ponad 200 000 PLN.

**Interferon beta-lb (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza ekonomiczna**
**Tabela 14. Uaktualnione wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ + pacjent					
	Interwencja		Komparator		Progowa CZN [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Interwencja		Komparator		Progowa CZN [PLN]	ICUR [PLN/QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
					Koszt [PLN]	Progowa CZN [PLN]					Koszt [PLN]	Progowa CZN [PLN]
<b>Wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)</b>												
Analiza podstawowa	330 152,11	3,37	223 919,86	2,14	2 768,93	85 805,28	483 490,90	3,37	378 422,44	2,14	84 865,28	2 787,68
1)	295 123,79	3,37	183 085,71	2,14	2 675,38	90 494,74	417 794,82	3,37	306 687,77	2,14	89 742,74	2 690,39
2)	365 180,43	3,37	264 754,01	2,14	2 862,48	81 115,83	549 186,98	3,37	450 157,11	2,14	79 987,83	2 884,98
3)	345 445,17	4,25	223 919,86	2,14	3 788,88	57 511,36	498 251,79	4,25	378 422,44	2,14	56 708,76	3 810,78
4)	313 905,10	2,48	223 919,86	2,14	1 005,68	265 155,94	468 031,18	2,48	378 422,44	2,14	264 046,56	1 013,98
5)	328 946,05	3,38	223 919,86	2,14	2 794,44	84 615,78	482 284,85	3,38	378 422,44	2,14	83 678,16	2 813,19
6)	330 152,11	3,83	223 919,86	2,59	2 767,89	85 842,61	483 490,90	3,83	378 422,44	2,59	84 902,20	2 786,65
7)	330 152,11	3,34	223 919,86	2,10	2 770,83	85 737,08	483 490,90	3,34	378 422,44	2,10	84 797,83	2 789,58
8)	330 152,11	3,42	223 919,86	2,19	2 766,09	85 907,50	483 490,90	3,42	378 422,44	2,19	84 966,38	2 784,85
9)	342 500,01	3,26	237 161,35	1,97	2 876,46	81 765,00	501 491,33	3,26	397 731,27	1,97	80 539,69	2 901,78
10)	305 305,16	3,55	197 496,14	2,42	2 548,35	95 080,57	447 069,28	3,55	339 585,34	2,42	94 793,86	2 553,65
11)	322 903,86	3,43	216 156,53	2,23	2 703,80	88 397,14	472 891,49	3,43	367 061,26	2,23	87 637,69	2 718,62
12)	326 800,59	3,38	223 785,39	2,16	2 808,05	84 461,65	480 051,54	3,38	378 271,55	2,16	83 448,91	2 828,61
13)	327 573,02	3,25	227 038,53	2,03	2 857,28	82 632,49	481 090,34	3,25	381 741,90	2,03	81 657,65	2 877,39

**Interferon beta-lb (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza ekonomiczna**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ + pacjent					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
14)	325 152,98	4,06	212 529,33	2,71	83 410,98	2 847,21	476 482,88	4,06	365 606,49	2,71	82 116,93	2 874,11
15)	317 832,83	3,37	223 919,86	2,14	75 854,83	3 058,70	471 171,63	3,37	378 422,44	2,14	74 914,83	3 079,42
16)	336 996,15	3,37	223 919,86	2,14	91 333,31	2 630,49	490 334,94	3,37	378 422,44	2,14	90 393,31	2 648,30
17)	353 014,65	3,61	223 919,86	2,14	87 884,45	2 716,89	506 405,58	3,61	378 422,44	2,14	87 127,66	2 731,74
18)	334 059,21	3,41	223 919,86	2,14	86 201,01	2 758,86	487 402,33	3,41	378 422,44	2,14	85 293,55	2 776,91
19)	323 256,28	3,37	223 919,86	2,14	80 235,43	2 921,83	476 595,08	3,37	378 422,44	2,14	79 295,42	2 941,58
20)	330 152,11	3,31	223 919,86	2,27	102 364,02	2 383,07	483 490,90	3,31	378 422,44	2,27	101 242,62	2 401,82
21)	330 152,11	3,20	223 919,86	1,23	53 946,72	4 177,63	483 490,90	3,20	378 422,44	1,23	53 355,73	4 196,38
22)	583 241,15	3,20	462 749,23	1,23	61 188,05	3 592,36	858 720,12	3,20	737 142,68	1,23	61 739,30	3 578,23
23)	202 082,94	3,57	94 573,62	3,04	202 785,07	1 325,92	291 583,86	3,57	186 312,78	3,04	198 563,27	1 364,96
<b>Poniziej przedstawiono wyniki wariantu 24) analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS):</b>												
24)	1 057 846,70	3,37	981 334,90	2,14	61 799,65	3 247,81	-	-	-	-	-	-
<i>24) Rozważenie perspektywy społecznej</i>												
<b>Wyniki bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)</b>												
Analiza podstawowa	389 871,49	3,37	223 919,86	2,14	134 041,47	2 768,93	543 210,29	3,37	378 422,44	2,14	133 101,47	2 787,68
1)	354 843,17	3,37	183 085,71	2,14	138 730,93	2 675,38	477 514,21	3,37	306 687,77	2,14	137 978,92	2 690,39

**Interferon beta-lb (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza ekonomiczna**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ + pacjent					
	Interwencja		Komparator		Progowa CZN [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
					Koszt [PLN]	Effekt [QALY]						
2)	424 899,81	3,37	264 754,01	2,14	2 862,48	129 352,02	608 906,37	3,37	450 157,11	2,14	128 224,02	2 884,98
3)	419 957,05	4,25	223 919,86	2,14	3 788,88	92 773,81	572 763,67	4,25	378 422,44	2,14	91 971,21	3 810,78
4)	357 536,46	2,48	223 919,86	2,14	1 005,68	393 722,77	511 662,55	2,48	378 422,44	2,14	392 613,38	1 013,98
5)	388 665,44	3,38	223 919,86	2,14	2 794,44	132 729,51	542 004,23	3,38	378 422,44	2,14	131 791,89	2 813,19
6)	389 871,49	3,83	223 919,86	2,59	2 767,89	134 099,78	543 210,29	3,83	378 422,44	2,59	133 159,37	2 786,65
7)	389 871,49	3,34	223 919,86	2,10	2 770,83	133 934,93	543 210,29	3,34	378 422,44	2,10	132 995,68	2 789,58
8)	389 871,49	3,42	223 919,86	2,19	2 766,09	134 201,15	543 210,29	3,42	378 422,44	2,19	133 260,03	2 784,85
9)	402 500,86	3,26	237 161,35	1,97	2 876,46	128 338,32	561 492,19	3,26	397 731,27	1,97	127 113,00	2 901,78
10)	364 290,66	3,55	197 496,14	2,42	2 548,35	147 101,95	506 054,77	3,55	339 585,34	2,42	146 815,24	2 553,65
11)	382 438,97	3,43	216 156,53	2,23	2 703,80	137 697,98	532 426,60	3,43	367 061,26	2,23	136 938,53	2 718,62
12)	384 616,22	3,38	223 785,39	2,16	2 808,05	131 864,39	537 867,17	3,38	378 271,55	2,16	130 851,65	2 828,61
13)	384 329,95	3,25	227 038,53	2,03	2 857,28	129 282,82	537 847,27	3,25	381 741,90	2,03	128 307,97	2 877,39
14)	387 639,90	4,06	212 529,33	2,71	2 847,21	129 689,85	538 969,79	4,06	365 606,49	2,71	128 395,79	2 874,11
15)	371 894,59	3,37	223 919,86	2,14	3 058,70	119 521,28	525 233,39	3,37	378 422,44	2,14	118 581,28	3 079,42
16)	399 858,66	3,37	223 919,86	2,14	2 630,49	142 108,25	553 197,45	3,37	378 422,44	2,14	141 168,25	2 648,30

**Interferon beta-lb (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza ekonomiczna**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ + pacjent					
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
17)	425 073,69	3,61	223 919,86	2,14	136 940,40	2 716,89	578 464,61	3,61	378 422,44	2,14	136 183,61	2 731,74
18)	395 892,66	3,41	223 919,86	2,14	134 595,20	2 758,86	549 235,78	3,41	378 422,44	2,14	133 687,75	2 776,91
19)	379 956,91	3,37	223 919,86	2,14	126 033,33	2 921,83	533 295,71	3,37	378 422,44	2,14	125 093,32	2 941,58
20)	389 871,49	3,31	223 919,86	2,27	159 908,85	2 383,07	543 210,29	3,31	378 422,44	2,27	158 787,45	2 401,82
21)	389 871,49	3,20	223 919,86	1,23	84 273,34	4 177,63	543 210,29	3,20	378 422,44	1,23	83 682,35	4 196,38
22)	657 141,43	3,20	462 749,23	1,23	98 716,00	3 592,36	932 620,40	3,20	737 142,68	1,23	99 267,24	3 578,23
23)	257 259,31	3,57	94 573,62	3,04	306 859,25	1 325,92	346 760,23	3,57	186 312,78	3,04	302 637,45	1 364,96
Poniżej przedstawiono wyniki wariantu 24) analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS): 24) Rozważenie perspektywy społecznej												
24)	1 117 566,08	3,37	981 334,90	2,14	110 035,84	3 247,81	-	-	-	-	-	-

#### 2.1.4. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

██████████ w rozważanej populacji docelowej (pacjenci w czynnym stadium SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego stosuje się jedynie leczenie objawowe wraz z ewentualnym leczeniem rzutów choroby (metyloprednizolon, prednizon). Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej ██████████ odnaleziono dwie randomizowane, opublikowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 [8] oraz NA-SPMS 2004 [27]) w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo (BSC). W populacji docelowej (m.in. pacjenci z SPMS z rzutami i zmianą EDSS  $\geq 1$  na 12 miesięcy przed włączeniem do leczenia INFB-1b, jako subpopulacja pacjentów z rzutami i zmianą EDSS  $> 1$  na 24 miesiące przed włączeniem do badania) względne ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (INFB-1b). Analogicznie średni ARR zarówno w badaniu EU-SPMS 1998 [8], jak i NA-SPMS 2004 jest znacznie mniejszy w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo. Autorzy powyższych badań podają, iż średni roczny wskaźnik rzutów w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (EU-SPMS 1998) i o 43% (NA-SPMS 2004) względem placebo.

Zgodnie z definicją technologii medycznej w rozumieniu ustawy o świadczeniach oraz na podstawie powyższych informacji nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

#### 2.1.5. Wnioski końcowe

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach zmienionego przez MZ programu lekowego jest strategią efektywną kosztowo (w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS współczynnik ICUR jest znacznie poniżej progu opłacalności).

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (budżet NFZ + pacjent) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach zmienionego przez MZ programu lekowego jest strategią efektywną kosztowo (w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS współczynnik ICUR jest znacznie poniżej progu opłacalności).

Produkt leczniczy Betaferon<sup>®</sup> (interferon beta-1b) stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z czynną postacią SPMS, dla których w aktualnej sytuacji prawnej nie istnieje aktywna opcja terapeutyczna. Ponadto w analizie efektywności klinicznej wykazano, że leczenie interferonem beta-1b w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z SPMS spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego pozwala na skuteczne ograniczenie progresji choroby ocenianej w skali EDSS. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których z powodu opóźnienia progresji choroby koszty ponoszone na leczenie objawowe mogą zostać ograniczone.



## 2.2. Analiza wpływu na budżet (BIA)

### 2.2.1. Uaktualniony model BIA

W ramach uaktualnienia analizy BIA nieznacznie zmodyfikowano pierwotnie stworzony prosty model umożliwiający oszacowanie wydatków budżetu NFZ w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Betaferon® w populacji docelowej chorych z aktywną postacią SPMS kwalifikującą się do proponowanego programu lekowego [11].

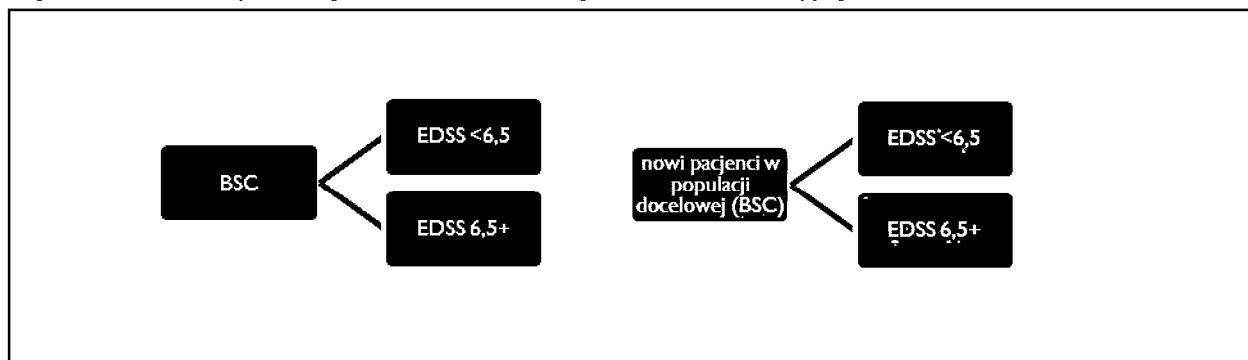
#### Scenariusz istniejący

W scenariuszu „istniejącym” ze względu na brak aktywnej terapii wszyscy pacjenci z populacji docelowej zostają objęci jedynie leczeniem objawowym (BSC). Opierając się na uaktualnionym modelu stworzonym w analizie ekonomicznej dla produktu Betaferon® wyznaczono roczne prawdopodobieństwo (patrz **Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu BIA** poniżej) przejścia do stanu „EDSS 6,5+” (tj. EDSS  $\geq$  6,5) w populacji docelowej w grupie BSC (tj. przejścia do stanu choroby ocenianego w skali EDSS na 6,5 lub więcej punktów, który to stan uniemożliwia włączenie do programu lekowego; patrz kryteria kwalifikacji do programu [33]). Używając standardowej formuły przeskalowano przyjęte prawdopodobieństwo roczne do prawdopodobieństwa miesięcznego uwzględnionego w modelu BIA (patrz **Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu BIA** poniżej). Populacja docelowa z roku 2016 tj. pierwszego roku rozważanego horyzontu czasowego analizy została potraktowana, jako tzw. populacja „bazowa” na podstawie, której przeprowadzono prostą symulację progresji choroby ze stanu EDSS 3,0-6,0 do stanu **EDSS 6,5+** (stan uniemożliwiający włączenie do programu lekowego).

W każdym miesiącu w modelu u części pacjentów z populacji „bazowej” z roku 2016 (0,80% pacjentów; patrz **Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu BIA** poniżej) następuje progresja do stanu **EDSS 6,5+** uniemożliwiającego potencjalne włączenie do programu lekowego. W niniejszej uaktualnieniu analizy BIA [redacted] założono, że liczebność populacji docelowej w danym okresie czasu jest niezmienna (tzn. pomimo progresji u części pacjentów do stanów EDSS  $\geq$  6,5 nowo diagnozowani chorzy z czynną postacią SPMS zapewniają „powstałą lukę”), stąd w danym miesiącu liczba pacjentów „nowodiagnozowanych” z czynną postacią SPMS jest tożsama z liczbą pacjentów z SPMS, u której następuje progresja do stanu **EDSS 6,5+**.

Poniżej przedstawiono schemat zmodyfikowanego modelu BIA uwzględniony w ramach „scenariusza istniejącego”.

Diagram 1. Schemat zmodyfikowanego modelu BIA zastosowanego dla scenariusza „istniejącego”



#### Scenariusz nowy

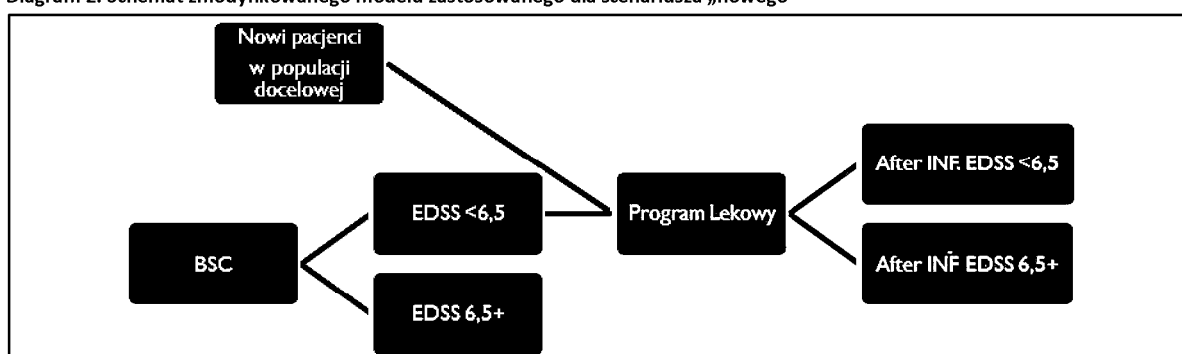
W ramach scenariusza „nowego” w stosunku do populacji docelowej rozważono możliwość objęcia leczeniem interferonem beta-1b. [redacted]

W modelu zaimplementowano stopniowe, równoliczne (z korektą wynikającą z progresji części pacjentów do stanu **EDSS 6,5+**) włączanie pacjentów do programu lekowego.

W ramach modelu rozważono możliwość diagnozy nowych przypadków z czynnym SPMS spełniających kryteria kwalifikacji do programu (comiesięczna liczba nowych chorych uwzględniona w scenariuszu „nowym” jest identyczna do przyjętej w scenariuszu „istniejącym”). W ramach scenariusza „istniejącego” nowodiagnozowani chorzy dołączali do populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, natomiast w ramach scenariusza „nowego” rozpatrzono automatyczne włączanie nowodiagnozowanych pacjentów do programu lekowego.

Poniżej przedstawiono schemat zmodyfikowanego modelu BIA uwzględniony w ramach „scenariusza nowego”.

Diagram 2. Schemat zmodyfikowanego modelu zastosowanego dla scenariusza „nowego”



Ważnym założeniem modelu jest wymóg, aby populacja docelowa (tj. liczba pacjentów potencjalnie kwalifikująca się do skorzystania z leczenia interferonem beta-1b w ramach programu) miała stałą wielkość w ciągu całego rozważanego okresu (tj. w każdym miesiącu w modelu identyczna liczba chorych z SPMS kwalifikuje się do programu). Założenie to wynika z oszacowania zakładającego stałą liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do programu (tzn. pomimo ciągłej progresji wśród chorych, liczba pacjentów w populacji nie zmienia się z uwagi na dynamikę MS, tj. u części pacjentów następuje wyraźna progresja uniemożliwiająca włączenia do programu lekowego, natomiast na „miejsce” tych pacjentów zostają włączeni nowi chorzy z MS, u których nastąpiła zmiana postaci choroby z RRMS na postać SPMS).

Ze względu na specyfikę choroby oraz różne tempo progresji wśród pacjentów z SPMS przyjęte powyżej założenia umożliwiają przeprowadzenie wiarygodnej analizy wpływu na budżet płatnika (oraz pacjenta) w przypadku wprowadzenia refundacji produktu Betaferon® w populacji docelowej.

[Redacted text block]

[Redacted] w analizie założono, że początkowy rozkład pacjentów ze względu na stan zdrowia oceniany w skali EDSS jest taki jak w poniższej tabeli. Rozkład ten został uwzględniony w ramach analizy ekonomicznej (patrz Tabela 10).

Tabela 15. Początkowy rozkład pacjentów ze względu na stan w skali EDSS

EDSS	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0
Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na stan EDSS	■	■	■	■	■	■	■

### 2.2.2. Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu BIA

Z uaktualnionej analizy ekonomicznej zaczerpnięto roczne prawdopodobieństwo przejścia do stanu EDSS $\geq$ 6,5 (tj. EDSS 6,5+) dla pacjentów leczonych jedynie objawowo (9,16%) oraz dla pacjentów leczonych INFB-1b w ramach programu lekowego (4,22%). Następnie, korzystając ze standardowej formuły:  $p_t = 1 - (1 - p_T)^{t/T}$ , (gdzie  $t$  – oznacza okres czasu dla którego chcemy wyznaczyć prawdopodobieństwo  $p_t$  wystąpienia danego zdarzenia w czasie  $t$ , natomiast  $T$  – oznacza okres czasu z badania dla którego znane jest prawdopodobieństwo  $p_T$  wystąpienia danego zdarzenia), wyznaczono miesięczne prawdopodobieństwo:

- progresji do stanu EDSS  $\geq$  6,5 wśród pacjentów leczonych objawowo (BSC):  $p_t = 0,80\%$  ( $=1 - (1 - 9,16\%)^{1/12}$ ),
- progresji do stanu EDSS  $\geq$  7,0 wśród pacjentów leczonych w programie (INFB-1b):  $p_t = 0,36\%$  ( $=1 - (1 - 4,22\%)^{1/12}$ ).

Na podstawie uaktualnionej analizy ekonomicznej wyznaczono również roczne prawdopodobieństwo niespełnienia kryteriów kontynuacji leczenia wśród pacjentów leczonych w programie (9,06%).

### 2.2.3. Zestawienie kosztów wykorzystanych w modelu BIA

bazując na wyznaczonych kosztach (interferonu beta-1b, monitorowania i kwalifikacji w ramach programu lekowego, leczenia rzutów oraz leczenia objawowego) obliczono w wyniku modelowania koszty na pacjenta ponoszone w kolejnych latach od rozpoczęcia terapii interferonem beta-1b lub pacjenta pozostającego przez cały czas na leczeniu objawowym.

W uaktualnionym modelu CUA oszacowano roczne koszty w grupie interwencji (INFB-1b; interferon beta-1b) obejmują koszty leczenia pacjentów leczonych w danym roku w programie, jak i koszty pacjentów, którzy zrezygnowali bądź zostali wykluczeni z kontynuacji terapii w ramach programu (np. z powodu progresji). W tabeli poniżej przedstawiono uaktualnione koszty bez dyskontowania z ramienia interwencji (INFB-1b) dla pierwszych czterech lat w modelu CUA. Wzrost (z perspektywy NFZ) kosztów leczenia objawowego (EDSS) oraz wyraźny spadek kosztów ponoszonych na refundację produktu Betaferon<sup>®</sup> oraz kosztów monitorowania i diagnostyki w kolejnych latach (patrz Tabela 16) wynika w głównej mierze z modelowanego przebiegu choroby w ramach CUA, zgodnie, z którym rokrocznie część pacjentów kończy leczenie (głównie z powodu progresji choroby) w ramach programu lekowego i zostaje objęta tylko leczeniem objawowym. Z uwagi na progresję wśród pacjentów ocenianą w skali EDSS koszty leczenia objawowego wzrastają wraz ze wzrostem stanu EDSS, w którym to pacjent się znajduje. Analogicznie z perspektywy pacjenta koszty leczenia objawowego wzrastają rokrocznie ze względu na progresję wśród pacjentów w programie oraz wśród pacjentów, którzy zakończyli terapię w ramach programu.

Tabela 16. Koszty (w przeliczeniu na pacjenta) bez dyskontowania dla pierwszych czterech lat w modelu CUA – ramię interwencji (interferon-beta-1b)

EDSS	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0
Koszty (w przeliczeniu na pacjenta) bez dyskontowania dla pierwszych czterech lat w modelu CUA – ramię interwencji (interferon-beta-1b)	■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]					

Analogicznie jak w ramieniu interwencji, w ramieniu komparatora (BSC) w uaktualnionym modelu CUA oszacowane roczne koszty obejmują zarówno pacjentów w stanie EDSS 3,0-6,0, jak i pacjentów z EDSS 6,5+ (ze względu na dynamikę w zakresie progresji w skali EDSS część pacjentów może przejść do stanu EDSS uniemożliwiającego włączenie do programu lekowego). Koszty zaczerpnięte z modelu CUA na leczenie objawowe (EDSS) wyraźnie wzrastają na skutek progresji (ocenianej w skali EDSS) wśród pacjentów niepoddanych aktywnej terapii. Natomiast spadek kosztów leczenia rzutów również związany jest z progresją wśród pacjentów z SPMS (wraz z postępowaniem choroby tj. progresją w skali EDSS, następuje wyraźne ograniczenie w zakresie występowania rzutów choroby). Z perspektywy pacjenta koszty leczenia objawowego wzrastają rokrocznie ze względu na progresję wśród pacjentów objętych leczeniem objawowym.

Tabela 17. Koszty (w przeliczeniu na pacjenta) bez dyskontowania dla pierwszych czterech lat w modelu CUA – ramie komparatora (BSC)

[REDACTED]					
[REDACTED]					

Należy zauważyć, iż zgodnie z założeniami uaktualnionym modelu BIA w scenariuszu „nowym” w każdym miesiącu część pacjentów z populacji „bazowej” (z roku 2016) oraz wszyscy „nowodiagnozowani” chorzy z czynnym SPMS w danym miesiącu zostają włączeni do programu lekowego, natomiast pozostała grupa pacjentów z populacji „bazowej” nadal pozostaje objęta jedynie leczeniem objawowym (BSC). W scenariuszu „istniejącym” natomiast, pacjenci z populacji „bazowej” jak i „nowodiagnozowani” chorzy z SPMS otrzymują

jedynie leczenie objawowe. Na uwagę zasługuje fakt, iż potencjalna zmiana kosztów płatnika publicznego związana z refundacją produktu Betaferon® (w ramach nowego programu lekowego) rozpatrywana w ramach scenariusza „nowego” związana jest ze zmianami kosztów w grupie pacjentów włączonych do programu w danym miesiącu względem równolicznej grupy pacjentów pozostających na leczeniu objawowym w scenariuszu „istniejącym”.

W związku z powyższym w celu oszacowania kosztów płatnika publicznego (oraz z perspektywy pacjenta) w modelu BIA założono, że:

- A. Koszty pacjentów z populacji „bazowej” (rok 2016) oczekujących na włączenie do programu lekowego (scenariusz nowy) w danym miesiącu są identyczne z kosztami równolicznej grupy pacjentów z populacji „bazowej” objętych jedynie leczeniem objawowym w scenariuszu istniejącym.
- B. W scenariuszu nowym koszty pacjentów z populacji „bazowej” włączonych do programu lekowego w danym miesiącu (scenariusz nowy) są liczone zgodnie z kosztami z analizy CUA (patrz Tabela 16) – przykładowo pacjentowi włączonemu do programu w kwietniu 2016 roku doliczone zostanie dokładnie 9/12 kosztów z I roku modelu CUA (patrz Tabela 16), tzn. pacjent ten przed włączeniem do programu (tj. w okresie styczeń-marzec 2016 roku, już został uwzględniony w kosztach populacji „bazowej”; patrz podpunkt A). W kolejnym roku horyzontu czasowego analizy koszty dla rozważanego pacjenta zostaną policzone jako suma 3/12 kosztów z I roku modelu CUA oraz 9/12 kosztów z II roku modelu CUA (patrz Tabela 16);
- C. Koszty pacjentów z populacji „bazowej” w danym miesiącu scenariusza istniejącego (dotyczy grupy pacjentów z populacji „bazowej” równolicznej grupie pacjentów z podpunktu A włączanej do programu w danym miesiącu scenariusza nowego) są liczone zgodnie z kosztami z analizy CUA (patrz Tabela 17) – przykładowo pacjentowi, który zostałby włączony do programu w kwietniu 2016 w scenariuszu nowym, doliczone zostanie dokładnie 9/12 kosztów z I roku modelu CUA (patrz Tabela 17), tzn. pacjent ten przed włączeniem (tj. w okresie styczeń-marzec 2016 roku) do grupy pacjentów, która weszłaby do programu w kwietniu 2016 roku w scenariuszu nowym, już został uwzględniony w kosztach populacji „bazowej” (patrz podpunkt A). W kolejnym roku horyzontu czasowego analizy koszty dla rozważanego pacjenta zostaną policzone, jako suma 3/12 kosztów z I roku modelu CUA oraz 9/12 kosztów z II roku modelu CUA (patrz Tabela 17);
- D. Koszty pacjentów „nowodiagnozowanych” w danym miesiącu, którzy zostają automatycznie włączeni do programu lekowego (scenariusz nowy) są liczone zgodnie z kosztami z analizy CUA (patrz Tabela 16) – przykładowo pacjentowi włączonemu do programu w maju 2016 roku doliczone zostanie dokładnie 8/12 kosztów z I roku modelu CUA (patrz Tabela 16), natomiast koszty tego pacjenta w okresie przed postawieniem „diagnozy” nie są uwzględniane (analogicznie jak w scenariuszu istniejącym”; patrz podpunkt E). W kolejnym roku horyzontu czasowego analizy (2017) koszty dla rozważanego pacjenta zostaną policzone, jako suma 4/12 kosztów z I roku modelu CUA oraz 8/12 kosztów z II roku modelu CUA (patrz Tabela 16);
- E. Koszty pacjentów „nowodiagnozowanych” w danym miesiącu rozpatrywane w ramach scenariusza istniejącego (jest to grupa równoliczna względem pacjentów „nowodiagnozowanych” włączanych do programu lekowego w ramach scenariusza nowego) obliczane są zgodnie z kosztami z analizy CUA (patrz Tabela 17) – przykładowo pacjentowi który zostałby włączony do programu w maju 2016 w scenariuszu nowym doliczone zostanie dokładnie 8/12 kosztów z I roku modelu CUA (patrz Tabela 17), natomiast koszty tego pacjenta w okresie przed postawieniem „diagnozy” nie są uwzględniane (analogicznie jak w

scenariuszu nowym; patrz podpunkt D). W kolejnym roku horyzontu czasowego analizy (2017) koszty dla rozważanego pacjenta zostaną policzone, jako suma 4/12 kosztów z I roku modelu CUA oraz 8/12 kosztów z II roku modelu CUA (patrz Tabela 17);

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze *BIA\_Betaferon\_29.09.2015.xlsx* dołączonym do niniejszego uzupełnienia.

## 2.2.4. Uaktualnione zużycie zasobów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną w uaktualnionym modelu BIA liczbę pacjentów poddanych terapii produktem Betaferon® (wraz z liczbą zużytych opakowań produktu Betaferon®) w poszczególnych latach horyzontu czasowego w rozważanej populacji.

Tabela 18. Zużycie zasobów w latach 2016-2019 (na podstawie uaktualnionego modelu BIA; plik *BIA\_Betaferon\_29.09.2015.xlsx*)

Rok	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	Liczba pacjentów leczonych INFB-1b	Liczba zużytych opakowań produktu Betaferon®	Liczba pacjentów leczonych INFB-1b	Liczba zużytych opakowań produktu Betaferon®
<b>Analiza podstawowa</b>				
2016	0	0	337	2 080
2017	0	0	646	5 446
2018	0	0	890	8 096
2019	0	0	885	8 943
<b>Scenariusz minimalny</b>				
2016	0	0	225	1 387
2017	0	0	431	3 633
2018	0	0	594	5 401
2019	0	0	591	5 966
<b>Scenariusz maksymalny</b>				
2016	0	0	449	2 772
2017	0	0	861	7 260
2018	0	0	1 186	10 792
2019	0	0	1 180	11 920

## 2.2.5. Analiza podstawowa – wyniki uaktualnionej analizy BIA

Perspektywa płatnika publicznego





Należy zauważyć, iż aktualne roczne wydatki oscylują w granicach 5,4-8,2 mln PLN (zgodnie z wynikami analizy podstawowej dla scenariusza „istniejącego”).

### Perspektywa pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta. Z uwagi na brak wpływu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka na koszty ponoszone przez pacjenta wyniki analizy są identyczne w przypadku uwzględnienia, jak i nie uwzględnienia RSS.

Tabela 21. Wpływ refundacji preparatu Betaferon® – wyniki analizy podstawowej z perspektywy pacjenta

Rok	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty produktu Betaferon® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty produktu Betaferon® [PLN]	
2016	8 562 879,83	■	8 551 124,89	■	-11 754,94
2017	9 474 013,68	■	9 421 671,31	■	-52 342,37
2018	10 346 625,48	■	10 226 021,97	■	-120 603,52
2019	11 257 177,47	■	11 058 607,03	■	-198 570,44

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Betaferon® roczne wydatki z perspektywy pacjenta na leczenie pacjentów z SPMS w pierwszych czterech latach zmniejszyłyby się o ponad 383 tys. PLN w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego. Powyższe oszczędności wynikają w głównej mierze z pozytywnego wpływu interferonu beta-1b na ograniczenie progresji choroby (ocenianej w skali EDSS) wśród pacjentów z SPMS.

### 2.2.6. Uaktualniona Analiza scenariuszy skrajnych – BIA

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

#### Założenia analizy scenariuszy skrajnych

Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego w ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano zmianę następujących parametrów:

- scenariusz minimalny:
  - Minimalna liczebność populacji docelowej na poziomie 545 chorych (patrz Tabela 8)
- scenariusz maksymalny:
  - Maksymalna liczebność populacji docelowej na poziomie 1 089 chorych (patrz Tabela 8)

#### Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej w horyzoncie 4 lat przy uwzględnieniu obu rozważanych perspektyw (płatnik publiczny, pacjent). W odniesieniu do perspektywy płatnika publicznego wyniki przedstawiono przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka



oraz przy jego rozważeniu. Podobnie jak w przypadku analizy podstawowej w analizie scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy świadczeniobiorcy instrument dzielenia ryzyka nie wpływa na koszty pacjenta.

### Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego z oraz bez uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 22. Wpływ refundacji preparatu Betaferon® na budżet NFZ – analiza scenariuszy skrajnych

Rok	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Betaferon® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Betaferon® [PLN]	
<b>Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka</b>					
████████████████████					
2016	████████	██	████████	████████	████████
2017	████████	██	████████	████████	████████
2018	████████	██	████████	████████	████████
2019	████████	██	████████	████████	████████
████████████████████					
2 016	████████	██	████████	████████	████████
2 017	████████	██	████████	████████	████████
2 018	████████	██	████████	████████	████████
2 019	████████	██	████████	████████	████████
████████████████████					
2 016	████████	██	████████	████████	████████
2 017	████████	██	████████	████████	████████
2 018	████████	██	████████	████████	████████
2 019	████████	██	████████	████████	████████
<b>Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka</b>					
<b>Analiza podstawowa – bez RSS</b>					
2 016	5 393 699,78	██	12 174 779,41	████████	6 781 079,63
2 017	6 195 015,03	██	23 899 372,69	████████	17 704 357,66
2 018	7 070 735,86	██	33 243 504,77	████████	26 172 768,92
2 019	8 182 399,66	██	36 798 800,55	████████	28 616 400,90
<b>Scenariusz minimalny – bez RSS</b>					
2 016	3 598 000,47	██	8 121 486,88	████████	4 523 486,41
2 017	4 132 537,57	██	15 942 665,99	████████	11 810 128,43
2 018	4 716 708,74	██	22 175 899,76	████████	17 459 191,02
2 019	5 458 271,50	██	24 547 547,49	████████	19 089 275,99
<b>Scenariusz maksymalny – bez RSS</b>					
2 016	7 189 399,10	██	16 228 071,94	████████	9 038 672,84

Rok	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Betaferon® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Betaferon® [PLN]	
2 017	8 257 492,50	■	31 856 079,39	■	23 598 586,89
2 018	9 424 762,97	■	44 311 109,79	■	34 886 346,82
2 019	10 906 527,82	■	49 050 053,61	■	38 143 525,80

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych potwierdziły stabilność uzyskanych wyników w ramach analizy podstawowej. Główny wpływ na wzrost kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego ma koszt refundacji produktu Betaferon®.

### Perspektywa pacjenta

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej z perspektywy świadczeniobiorcy.

Tabela 23. Wpływ refundacji preparatu Betaferon® z perspektywy pacjenta – analiza scenariuszy skrajnych

Rok	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]
	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Betaferon® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	W tym koszty refundacji produktu Betaferon® [PLN]	
<b>Analiza podstawowa</b>					
2016	8 562 879,83	■	8 551 124,89	■	-11 754,94
2017	9 474 013,68	■	9 421 671,31	■	-52 342,37
2018	10 346 625,48	■	10 226 021,97	■	-120 603,52
2019	11 257 177,47	■	11 058 607,03	■	-198 570,44
<b>Scenariusz minimalny</b>					
2 016	5 712 080,18	■	5 704 238,75	■	-7 841,43
2 017	6 319 874,49	■	6 284 958,22	■	-34 916,27
2 018	6 901 971,71	■	6 821 520,16	■	-80 451,55
2 019	7 509 377,87	■	7 376 916,56	■	-132 461,31
<b>Scenariusz maksymalny</b>					
2 016	11 413 679,48	■	11 398 011,02	■	-15 668,46
2 017	12 628 152,88	■	12 558 384,40	■	-69 768,47
2 018	13 791 279,26	■	13 630 523,77	■	-160 755,48
2 019	15 004 977,06	■	14 740 297,50	■	-264 679,57

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych potwierdziły stabilność uzyskanych wyników w ramach analizy podstawowej. Oszczędności z perspektywy pacjenta wzrastają w przypadku wzrostu liczebności populacji docelowej. Z uwagi na korzystny wpływ zastosowania interferonu beta-1b na ograniczenie progresji choroby (ocenianej w skali EDSS) wśród pacjentów z SPMS koszty ponoszone na leczenie objawowe (BSC) zostają w sposób zauważalny ograniczone

