



## Rekomendacja nr 84/2015

z dnia 28 października 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do  
sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15  
ampułkostrzykawk, w ramach uzgodnionego programu lekowego  
„Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej  
z rzutami (ICD-10 G 35)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawk, kod EAN 5909990619375, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla interferonu beta-1b stosowanego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej z rzutami, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia wyżej wymienionej terapii finansowaniem ze środków publicznych.

Analiza skuteczności klinicznej wskazuje na porównywalne (inf-1b vs inf-1a, porównanie pośrednie) lub być może gorsze (inf-1b vs mitoksantron, zestawienie wartości) wyniki terapii w porównaniu z aktywnymi komparatorami, natomiast badania porównujące interferon beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby (placebo) prezentują rozbieżne wyniki i sugerują brak wpływu terapii na jakość życia pacjentów. Istotnym ograniczeniem wiarygodności analizy jest brak spójności pomiędzy populacją badaną a populacją zdefiniowaną kryteriami proponowanego programu lekowego.

Analiza ekonomiczna w wariacie z RSS wykazała opłacalność terapii w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby, jednakże z uwagi na ograniczenia wiarygodności dotyczące przyjętego sposobu modelowania wyniki pozostają niepewne. Porównanie kosztu wnioskowanego leku z mitoksantronem wskazuje, że terapia Betaferonem jest droższa od terapii komparatorem.



Z uwagi na niepewność oszacowań populacji docelowej dla wnioskowanego leku w analizie wpływu na budżet, nie jest możliwe oszacowanie prawdopodobnych kosztów płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją leku Betaferon, natomiast instrument podziału ryzyka nie ogranicza wydatków płatnika w istotny sposób.

Niepewność oszacowań w ramach przedstawionych analiz sprawia, że ryzyko związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej jest nieakceptowalne.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Stwardnienie rozsiane (MS – ang. *multiple sclerosis*; SM - łac. *sclerosis multiplex*) jest to choroba autoimmunizacyjna oddziałująca na centralny układ nerwowy (mózg oraz rdzeń kręgowy). Poprzez demielinizację neuronów prowadzi do osłabienia przekazywanego sygnału bądź też całkowitego zablokowania. Nie są znane dokładne przyczyny tej choroby.

Ze względu na przebieg, wyróżnia się 4 postaci SM:

- rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remmitting MS, RRMS) - objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają  $\geq 24$  godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia. Jest to najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych.
- pierwotnie postępującą (ang. primary progressive MS, PPMS) - proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego. Dotyczy 10-15% osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później.
- wtórnie postępującą (ang. secondary progressive MS, SPMS) - W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65 % osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.
- pierwotnie postępująca z rzutami (ang. progressive relapsing MS; PRMS) - obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia spełniają kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Według danych statystycznych liczebność populacji chorych na SM w Polsce wynosi 40-60 tys. Zapadalność na 100 000 mieszkańców przyjmuje się na poziomie 45-92 przypadków. Rocznie odnotowuje się około 2 000 nowych zachorowań. Według danych z 2010 roku pochodzących z wielośrodkowego badania pilotażowego przeprowadzonego w Polsce (Kułakowska 2010), chorzy na postać wtórnie-postępującą MS (populacja docelowa) stanowili 16,8%, z kolei postać nawracająco-

zwalniającą MS miało 70,5% chorych, postać pierwotnie postępującą – 8,4%, a u 2,5% chorych rozpoznano łagodną odmianę stwardnienia rozsianego (autorzy wskazują na prawdopodobne przeszacowanie populacji z RRMS i niedoszacowanie pozostałych). Ogółem stwardnienie rozsiane jest spotykane 2-3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Chorują osoby w różnym wieku, jednak szczyt zachorowań przypada pomiędzy 20 a 35 rokiem życia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W związku z faktem, że nie jest poznana przyczyna MS, możliwe jest jedynie leczenie objawowe, które ma na celu spowolnienie progresji choroby, kontrolowanie symptomów oraz utrzymanie pacjenta w stanie pozwalającym mu na normalne funkcjonowanie.

Obecnie w Polsce brak jest ogólnie przyjętego i stosowanego algorytmu leczenia postaci wtórnie postępującej MS. Wytyczne zagraniczne, które odnoszą się ściśle do populacji pacjentów z SPMS przebiegającej z rzutami (AAN 2002, CEM-Cat 2011 oraz ABN 2009) wskazują na możliwość zastosowania: interferonu beta-1b, interferonu beta-1a (Rebif) oraz mitoksantronu.

Stosowanie i finansowanie zalecanego w wytycznych mitoksantronu może odbywać się w ramach grupy JGP (A36 choroby demielinizacyjne) lub w ramach świadczeń opieki ambulatoryjnej. Interferon beta-1a z racji wysokiego kosztu terapii może nie być dostępny w ramach JGP w tym wskazaniu.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Betaferon w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”, którego kryteria kwalifikacji obejmują:

- 1) wiek od 18 roku życia;
- 2) rozpoznanie postaci wtórnie postępującej przebiegającej z rzutami u osób, u których choroba rozpoczęła się od postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (program przedstawia szczegółowo kryteria rozpoznania)
- 3) EDSS 3,0 - 6,0;
- 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami Betaferon może być stosowany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;

- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę kliniczną Betaferonu przeprowadzono na podstawie 2 badań umożliwiających bezpośrednie porównanie interferonu beta-1b (INFB-1b) i wybranego przez wnioskodawcę komparatora (naturalny przebieg choroby, placebo):

- EU-SPMS 1998, gdzie okres leczenia trwał co najmniej 2 lata (do 3 lat); liczba uczestników wynosiła 360 osób w grupie INFB-1b i 358 w grupie placebo;
- NA-SPMS 2004, gdzie okres leczenia trwał do 3 lat; liczba uczestników wynosiła 317 osób w grupie INFB-1b i 308 w grupie placebo.

Oba badania otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów.

Dodatkowo przedstawiono analizę uzupełniającą (uwzględniającą inne komparatory niż placebo) w formie:

- zestawienia wyników dla ocenianej technologii i mitoksantronu (MTX) – na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego z grupą równoległą i podwójnym zaślepieniem dla MTX vs naturalny przebieg choroby (placebo) - MIMS 2004 (okres obserwacji: 2 lata dla skuteczności i do 3 lat dla bezpieczeństwa; liczba pacjentów 62 na grupę z czego ok. 50% dotyczyło pacjentów z SPMS; ocena wiarygodności metodologicznej w skali Jadad 5/5 punktów możliwych do uzyskania),
- porównania pośredniego ocenianej technologii i interferonu beta-1a (INFB-1a) – na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego z podwójnym zaślepieniem dla INFB-1a (Rebif) vs naturalny przebieg choroby (placebo) - SPECTRIMS 2001 (okres obserwacji do 3 lat; liczba pacjentów w grupie INFB-1a 204 a w grupie placebo 205; ocena wiarygodności metodologicznej w skali Jadad 5/5 punktów możliwych do uzyskania).

Do oceny skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej wykorzystano dwa abstrakty konferencyjne dotyczące nieopublikowanych badań typu extension EU-SPMS, które uwzględniały dane z zakresu skuteczności dla długiego okresu obserwacji (dane z tych badań dotyczą jedynie części pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grup terapeutycznych w fazie double-blind):

- Kuhle 2004 – okres obserwacji 8 lat, włączono 222 pacjentów;
- Kuhle 2006 – okres obserwacji 10 lat, włączono 239 pacjentów.

Dodatkowo włączono jednośrodkowe badanie obserwacyjne Rio 2007, w którym oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Betaferon u pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 7 lat.

### Interferon beta-1b vs mitoksantron (zestawienie wyników)

Szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności u osób leczonych INFB-1b dla 3-letniego okresu obserwacji wynosiła  $OR=0,75$ , podczas gdy u osób leczonych MTX  $OR=0,32$  dla 2 letniego okresu obserwacji. Szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego ( $EDSS \geq 7$ ) u leczonych INFB-1b dla 3-letniego okresu obserwacji wynosiła  $0,61$ , natomiast u leczonych MTX  $0,43$  dla 2-letniego okresu obserwacji, lecz była statystycznie nieznamienna w stosunku do PL. Roczny wskaźnik rzutów (ang. Annual Relapse Rate – ARR) ogółem wynosił  $0,15$  w badaniu INFB-1b/PL dla 3-letniego okresu obserwacji, natomiast w badaniu MTX/PL  $0,67$  dla 2-letniego okresu obserwacji. Szansa niewystąpienia rzutu w badaniu INFB-1b/PL wynosiła  $1,46$  dla 3-letniego okresu obserwacji, a w badaniu MTX/PL  $2,33$  dla 2-letniego okresu obserwacji.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa terapii, częstość przerwania leczenia ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych bądź z powodu braku skuteczności/progresji choroby, a także przerwania badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności/progresji choroby) była podobna w grupie stosującej MXT i PL. W grupie stosującej MXT nie zanotowano zgonów, ani ciężkich zdarzeń niepożądanych w 3-letnim okresie obserwacji.

### Interferon beta-1b vs interferon beta-1a (porównanie pośrednie)

Wyniki analizy pośredniej dla zbieżnych punktów końcowych porównujących interferon beta-1b vs interferon beta-1a (przez placebo jako wspólny komparator) w populacji pacjentów z SPMS ogółem (z rzutami lub bez) wskazują na brak różnic pomiędzy interwencjami w przypadku punktów końcowych:

- czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności,
- rocznego wskaźnika częstości rzutów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na brak różnic pomiędzy badanymi interwencjami w zakresie wszystkich punktów końcowych oprócz objawów grypopodobnych, które występowały częściej u pacjentów stosujących interferonu beta-1a.

### Interferon beta-1b vs placebo

We włączonych badaniach dla populacji najbardziej zbliżonej do docelowej można było wyodrębnić wyniki jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego z zakresu oceny skuteczności: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności. Względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w analizowanej populacji pacjentów z rzutami oraz zmianą  $EDSS >1$  w metaanalizie obu badań (publikacja Kappos 2004) wynosi  $0,53$  (95% CI:  $0,37; 0,78$ ), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Dla metaanaliz przeprowadzonych dla szerszej populacji pacjentów z SPMS (populacja ITT badania, odmienna od zdefiniowanej przez program lekowy) uzyskano wyniki na korzyść interferonem beta-1b dla punktów końcowych dotyczących:

- czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności,
- potwierdzonej progresji niepełnosprawności,
- liczby punktów w skali EDSS w okresie obserwacji do 3 lat.

Warto jednak zaznaczyć, że o ile w badaniu europejskim EU-SPMS 1998 w większości analizowanych punktów końcowych odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy leczonej interferonem beta-1b w porównaniu do grupy placebo, to w badaniu amerykańskim NA-SPMS 2004 nie wykazano wpływu interferonu beta-1b na progresję niewydolności ruchowej (brak różnic istotnych statystycznie), choć potwierdziło ono wpływ leczenia na:

- zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby (ARR) - różnice istotne statystycznie dla średniego rocznego wskaźnika rzutów ogółem [MD=-0,12 (-0,21; -0,03)],
- redukcję liczby nowych aktywnych ognisk w badaniu MR - różnice istotne statystycznie dla rocznego wskaźnika nowych aktywnych zmian: 3 lata [MD=-12,30 (-20,42; -4,18)].

W badaniach analizowano także jakość życia pacjentów. Należy podkreślić, że pomimo uzyskania w metaanalizie wyników istotnych statystycznie na korzyść interferonu w zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności, odpowiedzi na leczenie i częstości wystąpienia rzutów, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg kwestionariusza SIP (Sickness Impact Profile) lub MSQLI (Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory) pomiędzy interferonem a placebo. Wnioskodawca przekazał korektę obliczeń odnośnie jakości życia, co omówiono w ograniczeniach niniejszej rekomendacji. Wskazać należy, że:

- narzędzie SIP służy do indywidualnej oceny przez pacjenta wskaźników zachowania (ocena obejmuje 12 podskal funkcjonowania, z których 3 dotyczą fizycznej sfery, 4 sfery psychospołecznej, a pozostałe 5 niezależnych kategorii); zakres punktów możliwy do uzyskania to 0-100 punktów, gdzie 0 oznacza najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji);
- narzędzie MSQLI składa się z 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta (Health Status Questionnaire (SF-36), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), MOS Pain Effects Scale (PES), Sexual Satisfaction Scale (SSS), Bladder Control Scale (BLCS), Bowel Control Scale (BWCS), Impact of Visual Impairment Scale (IVIS), Perceived Deficits Questionnaire (PDQ), Mental Health Inventory (MHI), MOS Modified Social Support Survey (MSSS)); wyższa wartość punktów oznacza gorszą jakość życia.

W odniesieniu do bezpieczeństwa terapii, w obu analizowanych badaniach odnotowano większą ilość zgonów w grupie pacjentów stosujących INFB-1b w porównaniu do placebo (7 vs 2). Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 3,46 (95% CI: 0,72; 16,74) i nie wykazuje znamienności statystycznej ( $p=0,1222$ ). Nie stwierdzono heterogeniczności wyniku.

Istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji względem placebo uzyskano jedynie dla przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby (OR= 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74). Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem placebo (brak różnic istotnych statystycznie) w zakresie takich punktów końcowych, jak:

- przerwania leczenia ogółem,
- przerwania badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby),
- zgony,
- depresja oceniana skali depresji Becka (ang. Beck Depression Index - BDI) i skali MADRS (ang. The Montgomery Asberg Depression Rating Scale),
- ciężkie zdarzenia niepożądane oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha),
- nieprawidłowy poziom parametrów laboratoryjnych (poziom transaminaz glutaminowo-szczawianowych i glutaminowo-pirogronowych 3 stopnia toksyczności).

Wyniki dla skuteczności praktycznej, na podstawie badań z długim okresem obserwacji, wskazują na istotny korzystny wpływ analizowanej interwencji na progresję niepełnosprawności u pacjentów od

początku (jak najwcześniej) leczonych interferonem beta-1b w odniesieniu do pacjentów, którzy rozpoczęli terapię po 36 miesiącu badania EU-SPMS.

Badanie Rio 2007 wykazało, że u pacjentów z aktywnością rzutową IFNB-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z  $\leq 1$  rzutu w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS), co potwierdza wartość HR (1,97 (95% CI: 1,27; 3,07)) i  $p=0,002$ .

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (dokumenty i komunikaty URLP, EMA, FDA)

W odnalezionych dokumentach wskazano że, ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie zaleca się stosowania produktu Betaferon jednocześnie z lekami immunomodulującymi, z wyjątkiem kortykosteroidów lub ACTH. Interferony zmniejszają u ludzi i zwierząt aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy więc zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu Betaferon z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym oraz z lekami metabolizowanymi głównie przez układ cytochromu P450, np. lekami przeciwpadaczkowymi. Ostrożność należy zachować również w przypadku jednoczesnego stosowania leków mających wpływ na układ krwiotwórczy. Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi. Dodatkowo FDA wskazuje na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania preparatu Betaferon u osób z depresją, u osób z zaburzeniami napadowymi lub chorobami serca, a także o konieczności powiadamiania pacjentek o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatu podczas ciąży.

#### Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Brak jest badań porównujących bezpośrednio (badania typu head-to-head) IFNB-1b z aktywnym komparatorem, tj. IFNB-1a czy mitoksantronem, co obniża wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności IFNB-1b.
- Nie odnaleziono badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z wtórnie postępującą postacią MS.
- Istnieją rozbieżności w definicjach pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem lekowym w zakresie populacji docelowej. Badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, prowadzono w szerszej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez: do EU-SPMS 1998 włączano pacjentów, u których w ciągu ostatnich dwóch lat odnotowano wzrost o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS lub wystąpienie  $\geq 2$  rzutów choroby; do NA-SPMS 2004 włączeni byli jedynie pacjenci ze wzrostem o  $\geq 1$  punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat), z których wyekstrahowano dane dla subpopulacji zbliżonej do populacji docelowej (tj. pacjentów z rzutami oraz zmianą EDSS  $>1$ ). Warto natomiast mieć na względzie, że ok. 30% pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz blisko 50% pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 nie stanowiło populacji pacjentów zbliżonej do wnioskowanej.

Wspomniana ekstrakcja danych dla populacji zbliżonej do docelowej była możliwa jedynie dla kilku punktów końcowych. Nie możliwe było wyekstrahowanie danych dla populacji docelowej zgodnej z proponowanym programem lekowym, tj. pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami: co najmniej 1 rzut choroby oraz EDSS  $>1$  w okresie 1 lat przed włączeniem i wyjściowym EDSS 3.0-6.0).

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W pierwotnych wersjach analiz wnioskodawcy nie wykazano wpływu na jakość życia. Brak wpływu na jakość życia odnotowano w badaniu NA-SPMS 2004. W odniesieniu do badania EU-SPMS 1998 wnioskodawca przedstawił nowe obliczenia, w których wykazał różnice

istotne statystycznie na korzyść Betaferonu w jakości życia wg kwestionariusza SIP w przypadku domen SIP ogółem i sfera fizyczna, natomiast autorzy publikacji Freeman 2001 wykazali istotność statystyczną na korzyść INF-1b vs. PLC dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesiąca, a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej ocenianej w 18 miesiącu. Natomiast nie wykazano istotności statystycznej dla punktów SIP ogółem oraz sfera fizyczna., co jest sprzeczne z obliczeniami przedstawionymi przez wnioskodawcę.

- Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie interwencji w populacji pacjentów z MS z aktywną postacią wtórnie postępującą oparto na małej liczbie dowodów naukowych.
- Przedstawienie dowodów naukowych, które umożliwiły:
  - zestawienie wyników w przypadku porównania interferonu beta-1b z mitoksantronem - oddzielnie dla każdej interwencji, co utrudnia wnioskowanie na tej podstawie,
  - porównanie pośrednie interferonu beta-1b z interferonem beta-1a przez wspólny komparator (placebo), które z założenia cechuje się pewną niepewnością co do pozyskiwanych tym sposobem wyników (choć badania zostały uznane za homogeniczne pod względem metodologicznym to istniały pewne rozbieżności w odniesieniu do: definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności czy charakterystyki pacjentów w zakresie zaawansowania choroby będące konsekwencją różnych kryteriów włączenia).
- Rozbieżność wyników z badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 w przypadku wielu punktów końcowych. Różnice wyników pomiędzy badaniami mogą wynikać z różnic w charakterystyce populacji pacjentów włączonych do badań (pacjenci z badania EU-SPMS 1998 cechowali się większą aktywnością choroby), jednakże z powodu istnienia rozbieżności trudno wnioskować na tej podstawie o skuteczności terapii.
- Progresję choroby w obu badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) mierzono w stosunkowo krótkim czasie w stosunku do całkowitego przebiegu choroby; wpływ długotrwałego leczenia na progresję choroby u pacjentów z SPMS nie jest znany.
- Randomizowane badania kliniczne EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 trwały maksymalnie 3 lata, natomiast zapisy uzgodnionego programu lekowego nie ograniczają czasowo terapii interferonowej.
- Analiza skuteczności praktycznej przeprowadzona przez wnioskodawcę została oparta na doniesieniach o niskiej wiarygodności metodologicznej, tj. abstraktach konferencyjnych.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*



Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii interferonem beta-1b względem naturalnego przebiegu choroby przeprowadzono wykorzystując technikę kosztów-żyteczności. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęto dożywnotni horyzont czasowy (do modelu włączano pacjentów w wieku 43 lat, a pacjenci pozostają w modelu maksymalnie do ukończenia 100 roku życia).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny i wiąże się to z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki nieuwzględniające RSS wskazują, że stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby jest nieopłacalne zarówno z perspektywy płatnika jak i wspólnej – ICUR wynosi odpowiednio 134 041,47 PLN/QALY i 133 101,47 PLN/QALY, przekraczając ustawowy próg opłacalności (3x PKB per capita=119 577 PLN/QALY). Natomiast wyniki uwzględniające RSS wskazują na opłacalność stosowania interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby zarówno z perspektywy płatnika jak i wspólnej - ICUR wynosi odpowiednio ██████████ PLN/QALY i ██████████ PLN/QALY, znajdując się poniżej progu efektywności kosztowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, ██████████ PLN (w zależności od perspektywy analizy ekonomicznej). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (bez RSS) oraz jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (z RSS).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej miało uwzględnienie maksymalnej wartości HR dla progresji choroby oraz przyjęcie 10 letniego horyzontu czasowego, co powodowało zmianę wnioskowania – interwencja stawała się nieopłacalna (ICUR wyniósł ponad 200 000 PLN/QALY).

Na wiarygodność oszacowań ma wpływ:

- Przyjęta długość horyzontu czasowego wydaje się być przeszacowana w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego. Wskazać należy, że analizy oceniane przez brytyjski NICE (NICE technology appraisal guidance 127, NICE technology appraisal guidance 32, NICE technology appraisal guidance 320, NICE technology appraisal guidance 254, NICE technology appraisal guidance 303, NICE technology appraisal guidance 312) wykorzystywały horyzont czasowy wynoszący od 20 do 30 lat (max. 50 lat co już oceniono jako ograniczenie). Ponadto średni wejściowy wiek pacjentów do modelu wydaje się być nieadekwatny, z uwagi na fakt że

SPMS w znacznej części przypadków rozwija się po około 15 latach choroby przebiegającej w postaci RRMS.

- Założenie o braku spadku skuteczności klinicznej terapii w czasie w ramach analizy podstawowej i analizy wrażliwości.
- Nie uwzględnienie spadku efektu leczenia interferonem w analizie wnioskodawcy. Dodatkowo, wykazany w analizie ekonomicznej zysk QALY jest wynikiem modelowania, natomiast w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie analizowano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów, ani nie wykazano jej istotnego wpływu na jakość życia chorych. Wyniki z analizy klinicznej dla oceny jakości życia według kwestionariusza SIP (badanie EU-SPMS 1998) oraz kwestionariusza MSQLI (badanie NA-SPMS 2004) nie potwierdzają wskazanych w modelu wartości QALY związanych z mniejszym odsetkiem rzutów choroby i mniejszą progresją niepełnosprawności u pacjentów leczonych interferonem.
- Wykorzystany w modelu kluczowy parametr: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności został oszacowany w populacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 w czasie 2 lat przed włączeniem do badania, czyli dla populacji niezgodnej z zaakceptowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego.
- Wnioskodawca porównał terapię interferonem beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby (BSC), czyli z jednym z możliwych komparatorów. Nie przedstawił natomiast porównania z mitoksantronem czy interferonem beta-1a, na którego stosowanie w aktualnej praktyce klinicznej leczenia SPMS w Polsce wskazują zarówno opinie ekspertów zamieszczone w materiałach wnioskodawcy, jak i stanowiska ekspertów przekazane do Agencji. Brak ich uwzględnienia stanowi także niespójność między poszczególnymi analizami (analiza kliniczna została uzupełniona o badania dla tych technologii medycznych).

Agencja przeprowadziła oszacowania własne z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów i dokonała porównania z aktywnym leczeniem, tj. mitoksantronem i interferonem beta 1a. W analizie uwzględniono wyłącznie koszt leków w spójnym horyzoncie czasowym równym 90 dni. Do oceny kosztów wykorzystano dane przekazane przez MZ pismem z dnia 17.08.2015 (znak: PLD.46434.3884.2015.AŁ) dotyczącym kosztów mitoksantronu oraz cenę interferonu beta-1a (Rebiff, EAN 5909990874934) z Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, stanowiącego załącznik do Obwieszczenia MZ z dnia 26.06.2015r. Części ampułek wynikające z ustalonego w ChPL dawkowania zaokrąglono do jedności (mitoksatron). Analiza w ok. 3 miesięcznym horyzoncie czasowym wykazała, że stosowanie Betaferonu jest tańsze od stosowania interferonu beta-1a o ok. 9,1 tys. zł, natomiast stosowanie betaferonu jest droższe niż stosowanie mitoksantronu w zależności od przyjętej ceny za ampułkę o ok. 6 tys. zł. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

substancja czynna	produkt leczniczy	źródło informacji o kosztach	koszt 1 ampułki (cena hurtowa) w PLN	koszt na 90 dni terapii w PLN	różnica w kosztach dla terapii 90-dniowej w PLN
Interferonum beta-1a	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 µg/0,5 ml	Obwieszczenie MZ	350,44	15 769,65	
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	Analizy wnioskodawcy, uwzględniając RSS			-
Mitoxantronum	Oncotron, 20mg/10ml	Dane MZ o	250,00	500,00	

		importce docelowym, wartość min.			
Mitoxantronum	Oncotron, 20mg/10ml	Dane MZ o importce docelowym MZ, wartość max.	300,00	600,00	
Mitoxantronum	Mitoxantron-Ebewe, 20mg/10ml	Dane MZ o importce docelowym			

Na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące czynniki:

- Brak przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości, która pozwoliłaby oszacować prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej.
- Ustalenie kosztów leczenia objawowego na podstawie publikacji (Szmurło 2014) przeliczającej koszty leczenia SPMS z perspektywy czeskiego płatnika na koszty wyrażone w PLN, ogranicza wiarygodność uzyskanych kosztów w analizie. Sami autorzy publikacji Szmurło 2014 podkreślają, że pomimo kilku podobieństw pomiędzy systemami opieki medycznej Polski i Czech, występują też znaczące różnice w systemach finansowania świadczeń medycznych, które mogą wpływać na praktykę kliniczną i zużycie zasobów.

**Wskazanie czy 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 oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z możliwością finansowania mitoksantronu w ramach JGP i brakiem badań dowodzących wyższości ocenianej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Betaferon, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej (mitoksantron) wynosi 1072,66 zł (cena zbytu netto 993,2 zł).

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii fingolimodem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 4-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Populację docelową oszacowano w kolejnych latach analizy na 449, 861, 890 i 885 osób.

Zgodnie z oszacowaniami, pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Betaferon we wnioskowanej populacji spowoduje wzrost kosztów inkrementalnych płatnika publicznego w wysokości: od 6,78 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 28,61 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, wykazały, że objęcie refundacją leku Betaferon w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w wariancie minimalnym: od 4,52 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 19,09 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.
- w wariancie minimalnym: od 9,04 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 38,14 mln PLN ( [REDACTED] PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także przyjętego sposobu obliczeń w dalszej części analizy.

- Brak jest precyzyjnych danych dotyczących liczby pacjentów postacią SPMS. Jednak oszacowania jednego z ekspertów klinicznych wskazują na niedoszacowanie populacji docelowej dla ocenianego leku. Na podstawie publikacji Kułakowska 2010 można oszacować, że populacja pacjentów może wynosić od 6 do 9 tys. osób. Ekspert kliniczny wskazuje, że liczebność populacji docelowej wynosi nie więcej niż 2,5 tys. osób, przy założeniu całkowitej liczebności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym rzędu 50 tys. Ponadto zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia, w latach 2012 - 2014 liczebność zdiagnozowanych pacjentów z rozpoznaniem G35 (stwardnienie rozsiane) wynosiła od 43 858 do 43 879 pacjentów, co również wskazuje na niedoszacowanie populacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, wykorzystanej w analizie Wnioskodawcy (36 500 pacjentów). Zmiana parametru dotyczącego liczebności pacjentów z SM w Polsce w modelu finansowym Wnioskodawcy na zgodny z aktualnymi danymi NFZ, powoduje wzrost wydatków inkrementalnych o 20%. Przyjęcie prognoz z wykorzystaniem badania Kułakowska wskazuje na większy wzrost wydatków.
- Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił jako jedyny komparator naturalny przebieg choroby, co nie uwzględnia wszystkich interwencji stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej we wnioskowanej populacji (mitoksantron). Brak ich uwzględnienia stanowi także niespójność między poszczególnymi analizami (analiza kliniczna została uzupełniona o badania dla tych technologii medycznych).

Na niepewność wyników analizy podobnie jak w analizie ekonomicznej, ma wpływ przyjęcie kosztów raportowanych dla czeskiego systemu opieki zdrowotnej.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Proponowany instrument dzielenia ryzyka ogranicza jedynie koszt jednostkowy. Wobec znacznych rozbieżności populacji proponuje się wprowadzenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka,

który będzie zabezpieczać całkowity budżet na refundację przedmiotowej terapii. W przypadku zastosowania mechanizmu budżetu maksymalnego, po którego przekroczeniu Wnioskodawca jest zobowiązany dostarczyć lek na preferowanych warunkach, pomimo ograniczonych środków pacjent ma zapewniony dostęp do terapii.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Jeden z ekspertów przedstawił uwagi do programu dotyczące braku uwzględnienia wyników MR w definicji postaci wtórnie postępującej oraz konieczności dodania na końcu punktu 2) paragrafu 1.1 stwierdzenia: „lub co najmniej jedna Gd+ zmiana w obrazie MR”.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu preskrypcji generycznej, która doprowadzi do częstszego korzystania pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od obecnego limitu finansowania. Jako przykład wykorzystuje grupę limitową nr 178.2, Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania pozwala na uzyskanie oszczędności (67,37 mln PLN) pokrywających wykazany w analizie wpływ na budżet najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu Betaferon.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 dokumenty zawierające wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z SPMS przebiegającej z rzutami, wydane przez: American Academy of Neurology - AAN 2002, Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) - DGN/KKNMS 2014, Centre d'esclerosi multiple de Catalunya - CEM-Cat 2011 oraz Association of British Neurologists - ABN 2009.

Wg. ww. wytycznych interferon beta-1b, interferon beta-1a (Rebif) oraz mitoksantron są wskazywane do zastosowania w analizowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, w tym jedną pozytywną z ograniczeniami i jedną negatywną. Rekomendacja pozytywna wydana przez Haute Autorité de Santé (HAS) w 2014 r. dotyczy ogółem pacjentów z MS i zastosowania interferonów beta -1b stosowanych także u pacjentów z SPMS. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) w rekomendacji z 2007 r. wskazuje natomiast, że brak jest wystarczających dowodów wskazujących, że zastosowanie INFN -1b spowalnia postęp niepełnosprawności w stosunku do placebo. Jedyne wnioski, jakie można wyciągnąć z danych z badań klinicznych jest taki, że leczenie INFN -1b opóźnia diagnozę SM, niezależnie od kryteriów rozpoznania SM. Ponadto wprowadzenie leku wiąże się ze zbyt dużymi kosztami związanymi z jego stosowaniem.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Betaferon:

- jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 2 krajach (Portugali i Słowacji) o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita;
- jest najczęściej refundowany ze środków publicznych na poziomie 100% (w Portugalii jest refundowany w 100%, natomiast na Słowacji w 80%);
- w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.08.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.191.2015.7.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 137/2015 z dnia 26 października 2015 roku w sprawie oceny leku Betaferon (interferonum beta-1b), kod EAN: 5909990619375, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2015 z dnia 26 października 2015 roku w sprawie oceny leku Betaferon (interferonum beta-1b), kod EAN: 5909990619375, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-38/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferonum beta-1b) we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”. Analiza weryfikacyjna.
3. <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Prof-Krzysztof-Selmaj-na-SM-moze-zachorowac-prawie-kazdy,148274,8.html>, data odczytu 22.10.2015 r.