

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

| Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT: | |
|---|---|
| Numer: | AOTMiT-OT-4351-38/2015 |
| Tytuł: | Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375, we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”. |

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Sebastian Schubert.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: o objęcie refundacją leku Betaferon (interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375, we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”.

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady-Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Dyrektor Działu Market Access, Bayer Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

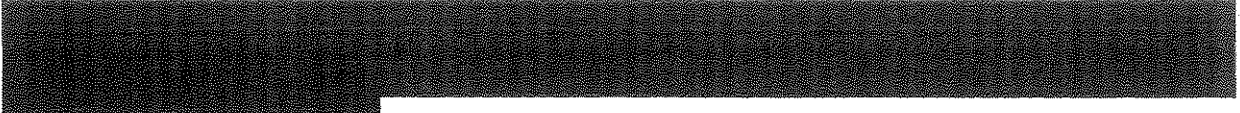
Data składania i podpis osoby składającej DKI

22.10.2015 r. Schubel

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|--|
| Roz. 3.6. str 18. oraz Rozdział 5.2.3, Str. 61 (Tabela 39) oraz Rozdział 3.6, Str. 19 (Tabela 10) | <p>Komentarz AOTMiT</p> <p>Agencja podtrzymuje swoje stanowisko dotyczące wyboru mitoksantronu jako dodatkowego komparatora dla preparatu Betaferon. Zarówno opinie ekspertów zamieszczone w materiałach wnioskodawcy, jak i stanowiska ekspertów przekazane do AOTMiT, wskazują mitoksantron jako lek stosowany w aktualnej praktyce klinicznej leczenia SPMS w Polsce. Odnaleziono ponadto niemieckie wytyczne kliniczne, rekomendujące stosowanie ww. preparatu w przedmiotowym wskazaniu na równi z interferonem beta - 1b. Należy również uznać za</p> <p>UWAGA 1.</p> <p>Eksperti w materiałach wnioskodawcy <u>zgodnie wskazali naturalny przebieg choroby, rozumiany jako najlepsze dostępne leczenie objawowe (BSC), za jedyną adekwatną opcję dla interferonu beta-1b w populacji docelowej</u> (tj. pacjenci spełniający wszystkie kryteria kwalifikacji do programu lekowego) [25], co pośrednio potwierdzili jeden z ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT („technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię: na razie nie ma takiej”) [30].</p> <p>Na podstawie przedstawionych w ramach analizy problemu decyzyjnego [25] opinii dwóch czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii odnośnie ścieżki terapeutycznej u pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby [redacted] właściwie wobec tego możemy mówić o sekwencji Betaferon, a następnie mitoksantron w ścieżce terapeutycznej SPMS. [redacted]</p> <p>Zgodnie z opinią prof. Ryglewicz zaprezentowaną w analizie weryfikacyjnej AOTMiT-OT-4352-1/2015 [29]: mitoksantron jest zalecany do stosowania u chorych z ciężkimi postaciami MS ([redacted])</p> <p>Dodatkowo wg. opinii [redacted], „nie można oczekiwać, że lek, którego skuteczność udowodniono tylko w jednym badaniu (MIMS 2002) [10] na niewielkiej i nie homogennej grupie chorych ze stwardnieniem rozsianym może być uznany za „złoty standard” leczenia SPMS, do którego powinny odnosić się inne, bezpieczniejsze leki. Biorąc pod uwagę powyższe rekomendując rozważenie stosowania w pierwszej kolejności interferonu beta-1b.” [31]. Sami autorzy badania MIMS [10] oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mitoksantronu w leczeniu chorych z MS (w szczególności SPMS) w pracy Morrissey 2005 [15] zalecają ograniczenie stosowania mitoksantronu do grupy pacjentów z SPMS, u których wcześniejsza terapia immunomodulująca (m.in. interferonem beta-1b) okazała się nieskuteczna.</p> <p>Dr hab. n. med. Andrzej Potemkowski z Uniwersytetu Szczecińskiego w wywiadzie udzielonym dla Medexpress [24] 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.</p> <p>Ponadto zgodnie z uzyskanymi przez Wnioskodawcę opiniami ekspertów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ W rozważanej subpopulacji chorych z SPMS w czynnym stadium choroby rekomendowany jest interferon beta-1b i lek powinien być zastosowany w pierwszej kolejności przed mitoksantronem ([redacted]) ➢ Dla populacji docelowej kwalifikującej się do programu lekowego należy traktować pacjentów „na mitoksantron” oraz „na Betaferon” rozłącznie [redacted] <p>[redacted] „Mitoksantron powinien być lekiem II wyboru w leczeniu SPMS, szczególnie na jego działanie kardiotoksyczne.” [redacted]</p> <p>Powyższe opinie potwierdzają prawidłowe podejście w analizie klinicznej/ekonomicznej do rozważanego problemu decyzyjnego i właściwy wybór komparatora (tj. leczenie objawowe; BSC).</p> <p>Uwaga AOTMiT, iż niemieckie wytyczne rekomendują na równi INFβ-1b i MTX nie jest do końca jasna, gdyż DGN/KKNMS 2014 [7] – wskazują INFβ-1b, interferon beta-1a i mitoksantron, lecz dodatkowo jest adnotacja, iż w SPMS powyżej średniego postępu niepełnosprawności należy rozpocząć terapię interferonem beta, a nie mitoksantronem. Wytyczne niemieckie [7], 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). Dodatkowo we wspomnianych wytycznych niemieckich [7] zaprezentowane warunki dotyczące stosowania interferonu beta-1b w sposób zdecydowany różnią się od warunków wskazanych dla mitoksantronu.</p> <p>Ponadto żadne zagraniczne wytyczne odnoszące się do SPMS: AAN 2002, DGN/KKNMS 2014, Rio 2011 oraz ABN 2009 nie potwierdzają, faktu, iż interferon beta-1b jest rozpatrywaną terapią na równi z mitoksantronem. Raczej wskazują one możliwe terapie: interferon beta-1b, interferon beta-1a (Rebif) oraz mitoksantron. Fakt, że mitoksantron nie jest rekomendowany na równi z interferonem beta-1b, znajduje odzwierciedlenie w poniższych zaleceniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ AAN 2002 (amerykańskie): INFβ-1b posiada rekomendację A, a MTX – rekomendację B co do redukcji rzutów i C co do wpływu na progresję u pacjentów z SPMS [1]; ➢ RIO 2011 (hiszpańskie): INFβ-1b – pierwsza linia leczenia (poziom dowodów A), MTX – lek II linii (niekorzystny profil korzyści do ryzyka; ryzyko kardiotoksyczności) [20]; ➢ ABN 2009 (brytyjskie): INFβ-1b – rekomendowany u pacjentów z SPMS i rzutami; MTX – terapia rekomendowana, lecz z |

| | |
|---|--|
| | <p>uwagi na toksyczność zwiększone monitorowanie pacjentów [2];</p> <p>➤ DGN/KKNMS 2014 (niemieckie): INFB-1b, INFB-1a i MTX, przy czym w SPMS powyżej średniego postępu niepełnosprawności należy rozpocząć terapię interferonem beta [7].</p> <p>Zgodnie z przeprowadzonym (patrz <i>Uzupełnienie analiz do zlecenia 112/2015</i>) systematycznym wyszukiwaniem badań obserwacyjnych (w szczególności typu „real-life study”) stwierdzono, że praktycznie wszyscy pacjenci z SPMS poddani terapii mitoksantronem otrzymywali wcześniej leczenie immunomodulujące. W raporcie oceniającym bezpieczeństwo stosowania mitoksantronu [13] w MS wskazywano na konieczność rozważenia potencjalnych korzyści w stosunku do ryzyka zastosowanej terapii. W pracy Wicha 2005 [28] oraz Mirowska-Guzel [13] 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 inne terapie nie przyniosły oczekiwanych rezultatów [28,13]. Analogiczne konkluzje zostały przedstawione w przeglądzie Boneshi 2013 [12], w którym to autorzy sugerują przed zastosowaniem mitoksantronu dokładną ocenę korzyści do ryzyka oraz uwzględnienie dostępu do alternatywnych opcji terapeutycznych o wyższym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>W analizie BIA wnioskodawcy dla mitoksantronu [14] 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 <i>wtórnie postępującej (SPMS) postaci stwardnienia rozsianego</i>), w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym dla produktu Betaferon (wskazany w leczeniu pacjentów z <i>wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami</i>) populacja wyznaczona w ramach analizy wpływu na budżet dla produktu Betaferon (około 800 osób) jest znacznie liczniejsza, niż wyznaczona (i potwierdzona przez prof. Ryglewicz [29]) dla produktu Mitoxantron Ebewe [14] (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.</p> <p></p> <p>Podsumowując przeprowadzona porównawcza analiza koszty-użyteczność (CUA) interferonu beta-1b (produkt Betaferon) z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającą najlepszą dostępną opcję terapeutyczną (BSC) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS) jest zgodna ze standardami/wytocznymi HTA oraz rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach MZ, a uwaga analityków AOTMIT dotycząca dodatkowego komparatora nie znajduje odzwierciedlenia w rzeczywistości.</p> |
| <p>Roz. 4.2.1.1., str. 33, Roz. 4.3., str. 51; Roz. 12, str. 78</p> | <p>Komentarz AOTMIT</p> <p><u>Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg. kwestionariusza SIP/MSQLI pomiędzy ocenianą interwencją a placebo.</u></p> <p>UWAGA 2.</p> <p>Uwaga Agencji nie znajduje odzwierciedlenia w problemie zdrowotnym rozważanym w niniejszym przeglądzie systematycznym. Zgodnie z wytycznymi HTA „w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, <u>odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej</u>”.</p> <p>Analizowana jednostka chorobowa – stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej (SPMS) stanowi chorobę przewlekłą o charakterze postępującym, w której podstawowym celem terapii mającym znaczenie dla pacjenta jest nie prewencja śmierci lecz opóźnienie progresji niepełnosprawności, której piętno odbija się na jakości życia chorych. Zatem nie ocena przeżycia pacjentów, lecz ocena postępu choroby (progresja niepełnosprawności) stanowi priorytetowy punkt końcowy, który powinien być analizowany w populacji SPMS. Potwierdzają to również wytyczne EMA i opinie ekspertów klinicznych.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi EMA, a także opiniami ekspertów, analiza kliniczna interferonu beta-1b stosowanego w leczeniu SPMS powinna opierać się na ocenie punktów końcowych związanych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresją choroby (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, zapobieganie progresji choroby, punkty w skali EDSS); • rzutami choroby (ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, nie wystąpienie rzutu); • obrazowaniem rezonansem magnetycznym (tj. objętość lub powierzchnia zmian, nowe aktywne zmiany, brak zmian w obrazie MRI); • oceną stopnia dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance, adherence</i>); • jakością życia związaną ze zdrowiem (HR-QoL- <i>health-related quality of life</i>) ocena za pomocą wiarygodnych i zatwierdzonych skal; • bezpieczeństwem (zdarzenia niepożądane (AEs), rezygnacje pacjentów z badania (ogółem, z powodu AEs), zgony). <p>Zatem przeżycie całkowite nie jest adekwatnym punktem końcowym, który powinien być rozpatrywany w niniejszej analizie skuteczności klinicznej.</p> |
| <p>Roz. 4.2.1.1., str. 33, Roz. 4.3., str. 51; Roz. 12, str. 78</p> | <p>Komentarz AOTMIT</p> <p><u>Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg. kwestionariusza SIP/MSQLI pomiędzy ocenianą interwencją a placebo.</u></p> <p>UWAGA 3.</p> <p>W czasie odbywającej się oceny terapii przez AOTMIT autorzy analizy klinicznej odnotowali nieścisłość dotyczącą wyników dla ocenianej, jakości życia wg SIP w badaniu EU-SPMS 1998. Otrzymane po korekcie wyniki (patrz tabela poniżej) jasno wskazują na wyniki istotne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji w porównaniu do placebo w ocenie punktów SIP ogółem oraz dla sfery fizycznej (patrz Uwagi do analiz wnioskodawcy roz. 3).</p> <p>Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP wykazują znamienność statystyczną</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>wyniku na korzyść interferonu beta-1b w analizowanym okresie obserwacji (3 lata) zarówno dla otrzymanej punktacji ogółem (MD = -1,40 (95% CI: -2,76; -0,04)), jak i w ocenie sfery fizycznej (-2,00 (95% CI: -3,77; -0,23)). Ponadto autorzy badania na podstawie własnych obliczeń (analiza nieparametryczna kowariancji z poprawką na wiek, płeć, wykształcenie i dane wejściowe oraz stratyfikację dla kraju) wykazali, iż znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL otrzymali w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesiąca (wyniki nie przedstawione w niniejszej analizie), a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej ocenianej w 18 miesiącu (p<0,05) (wyniki nie przedstawione w niniejszej analizie).</p> <p>Dokonana korekta na podstawie przeprowadzonej ponownie analizy tego punktu końcowego jasno wskazuje na istnienie istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia pacjentów wg kwestionariusza SIP na korzyść interferonu beta-1b, zatem uwaga analityków Agencji (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interferonem beta-1b i placebo w ocenie jakości życia wg SIP) nie jest zasadna.</p> |
| <p>Roz. 4.2.1.5., str. 40; Roz. 4.3, str. 52; Roz. 12, str. 79</p> | <p>Komentarz AOTMIT</p> <p><u>W obu analizowanych badaniach odnotowano większą ilość zgonów w grupie pacjentów stosujących INFB-1b w porównaniu do placebo (7 vs 2).</u></p> <p>UWAGA 4. W badaniu europejskim odnotowano 3 zgony w grupie INFB-1b i 1 zgon w grupie PL, natomiast w badaniu amerykańskim: 4 zgony w grupie INFB-1b i 1 zgon w grupie PL (łącznie 7 vs 2 zgony w grupie INFB-1b vs PL). Obliczony w wyniku metaanalizy wyników EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 3,46 (95% CI: 0,72; 16,74) i <u>nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,1222)</u> w ocenianym 3-letnim okresie obserwacji. Zatem, można wnioskować, iż terapia interferonem beta-1b <u>nie jest związana ze wzrostem ryzyka zgonu u pacjentów z SPMS</u>. Ponadto należy podkreślić, iż w ocenie autorów badania <u>żaden z występujących zgonów nie był związany z zastosowaną terapią INFB-1b</u>. Zatem uwaga analityków Agencji dotycząca liczby zgonów u pacjentów stosujących interferon beta-1b nie jest istotna, a jej wyeksponowanie bez adekwatnego komentarza jest niestosowne i wprowadza odbiorcę w błąd.</p> |
| <p>Roz. 4.3, str. 52; Roz. 12, str. 79</p> | <p>Komentarz AOTMIT</p> <p><u>Należy podkreślić, że pomimo uzyskania 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/MSQLI pomiędzy interferonem a placebo.</u></p> <p>UWAGA 5. Uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść interferonu beta-1b w jakości życia wg kwestionariusza SIP (patrz UWAGA 3). Zatem komentarz analityków Agencji nie jest aktualny.</p> |
| <p>Roz. 5.3.1., str. 62; Roz. 5.4, str. 64; Roz. 12, str. 80</p> | <p>Komentarz AOTMIT</p> <p><u>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.</u></p> <p>UWAGA 6. Ocena przeżycia pacjentów nie stanowi istotnego klinicznie punktu końcowego w analizowanej jednostce chorobowej (patrz UWAGA 2). Wykazano istotny wpływ interferonu beta-1b na jakość życia chorych ocenianej wg kwestionariusza SIP (patrz UWAGA 3). Uwaga analityków Agencji aktualnie nie znajduje potwierdzenia.</p> |
| <p>Rozdział 5.2.3, Str. 61</p> | <p>Komentarz AOTMIT: <u>Uwagi</u> Jednym z kluczowych założeń przyjętym w analizach ocenianych przez NICE (NICE technology appraisal guidance 254, NICE technology appraisal guidance 320, NICE technology appraisal guidance 303, NICE technology appraisal guidance 312) było uwzględnienie spadku skuteczności klinicznej interferonu w trakcie leczenia. Należy stwierdzić, że powyższe założenie powinno być uwzględnione w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym albo przynajmniej przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Patrz Rozdział „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.</p> <p>UWAGA 7. Bazując na wynikach pracy Orme 2007 [17] wpływ na wartość użyteczności ma w głównej mierze stopień niepełnosprawności chorego (oceniany w skali EDSS), postać choroby (pacjenci z SPMS mają nieznacznie niższy wskaźnik użyteczności) oraz wystąpienie rzutu choroby. Nie wykazano wpływu stosowania leczenia immunomodulującego (m.in. interferonem beta-1b) na obniżenie wartości użyteczności [17]. Dodatkowo zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [21] większość działań niepożądanych wystąpiła w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii (w kolejnych miesiącach leczenia częstość występowania działań niepożądanych stopniowo zmniejszała się). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego możliwe jest włączenie do programu pacjentów dotychczas leczonych w ramach istniejących programów lekowych dla pacjentów z RRMS, u których nastąpiło przejście z fazy RRMS do fazy SPMS.</p> <p>W związku z powyższym grupa pacjentów, którzy kontynuują terapię immunologiczną rozpoczętą w ramach programu dla RRMS nie powinna odczuwać zauważalnego obniżenia, jakości życia związanego z terapią INFB-1b. Ponadto zgodnie z przeprowadzonym badaniem wśród polskich pacjentów źle toleruje leczenie immunomodulujące tylko 7,9% badanych, zaś bardzo źle 1%, natomiast pozostali pacjenci dobrze tolerują terapię (60,1%) bądź też tolerancja jest neutralna (31%) [5].</p> <p>Na podstawie powyższych danych w oparciu o badanie Orme 2007 [17], (w którym to nie wykazano wpływu stosowania leczenia immunomodulującego na obniżenie wartości użyteczności) oraz analogicznie, jak autorzy opracowania</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Tran 2013 [6] w modelu CUA nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b.</p> <p>W ramach dodatkowych kalkulacji możliwych do przeprowadzenia w modelu CUA uwzględnienie spadku użyteczności na poziomie 0,05 u 30% pacjentów leczonych INFb-1b (bazując na danych przedstawionych w pracy Tappenden 2001 [27]) w każdym roku prowadzonej terapii (w pracy Prosser 2004 [19] spadek użyteczności dotyczył tylko pierwszych 6 miesięcy terapii), nie zmienia wniosków niniejszej analizy (interferon beta-1b jest strategią efektywną kosztowo) [16].</p> |
| Rozdział 5.2.3, Str. 61 | <p>Komentarz AOTMiT: Dotyczy wiarygodności wyznaczenia kosztów leczenia objawowego na podstawie pracy Szmurło 2014 UWAGA 8.</p> <p>Autorzy opracowania Szmurło 2014 [26] wskazują na prawdopodobnie znacznie wyższy wskaźnik hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych oraz większą liczbę pacjentów wymagających dodatkowej opieki nieformalnej (niezinstytucjonalizowanej) w Polsce w porównaniu z sytuacją w Republice Czeskiej, co w sposób wyraźny przekłada się na niedoszacowanie rozważanych kosztów leczenia objawowego EDSS.</p> <p>Dodatkowo należy zauważyć, iż uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości wyższych (+20%) kosztów leczenia objawowego EDSS w sposób znaczący zmniejsza różnice w kosztach pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (INF vs BSC), tym samym obniża współczynnik ICUR.</p> <p>Na podstawie powyższego, uwaga analityków AOTMiT wydaje się niezasadna, gdyż przyjęcie w modelu CUA zaniżonych kosztów leczenia EDSS jest podejściem wysoce konserwatywnym ograniczającym potencjalne oszczędności związane z leczeniem INF.</p> |
| Rozdział 5.3, Str. 62 oraz rozdział 5.3.1 str. 63 | <p>Komentarz AOTMiT: Dotyczy przyjęcia niewłaściwego horyzontu czasowego analizy UWAGA 9.</p> <p>Model CUA został skonstruowany zgodnie ze standardami HTA, tym samym sugestia co do zawyżania uzyskanego w analizie ekonomicznej efektu dla interferonu beta-1b i tym samym zaniżania wartości ICUR nie znajduje odzwierciedlenia w rzeczywistości. Przyjęcie w modelu sugerowanego horyzontu na poziomie odpowiednio 20, 30 oraz 50 lat nie zmienia wnioskowania tj. interferon beta-1b jest strategią efektywną kosztowo.</p> |
| Rozdział 5.3.4, Str. 64 | <p>Komentarz AOTMiT: Obliczenia własne Agencji UWAGA 10.</p> <p>Zgodnie z wcześniej przedstawioną argumentacją mitoksantron (patrz UWAGA 1) nie jest odpowiednim komparatorem dla produktu Betaferon w rozważanej subpopulacji pacjentów z czynnym SPMS kwalifikujących do proponowanego programu lekowego, stąd brak uzasadnienia dla przeprowadzania zwykłego porównania kosztów INFb-1b vs mitoksantron.</p> <p>Ponadto przeprowadzone oszacowania nie są zgodne z wytycznymi HTA i nie przedstawiają oszacowań, o których mowa w §5.6 Rozporządzenia MZ [23].</p> <p>Wyliczenie wskaźników (HR, OR itd.) przy zestawieniu danych dla interwencji (INFb-1b vs MTX), kiedy zestawiamy tylko poszczególne ramiona z różnych badań, a nie porównujemy się przez wspólny komparator (np. placebo) tak jak w porównaniu pośrednim nie jest zasadne i stanowi błąd [32]. Ze względu na zidentyfikowaną przez analizujących wyniki, heterogeniczność kliniczną zgodnie z wytycznymi HTA [3] 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, stąd brak podstaw do równorzędnego traktowania INFb-1b oraz mitoksantronu.</p> <p>W przypadku jedynie zestawienia danych dla odrębnych badań, dla których brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (wykazana heterogeniczność), nie należy wykonywać żadnych obliczeń statystycznych wskazujących na różnice pomiędzy ramionami wyciągniętymi z tych odrębnych badań. Wyciągnięcie wniosków na podstawie zestawienia danych z pojedynczych ramion z poszczególnych badań klinicznych może doprowadzić do niewłaściwych konkluzji. Istotne jest w takim przypadku by uwzględnione badania były do siebie zbliżone pod względem wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji [32].</p> <p>Uwzględnione w ramach analizy klinicznej zestawienie danych dla porównania INFb-1b vs MTX ma charakter opisowy i na jego podstawie nie należy wysnuwać żadnych wniosków, które jednoznacznie wskazywałyby przewagę któregoś z analizowanych schematów. Wynika to z faktu, iż analiza porównawcza na bazie zestawienia danych, w której porównywane są tylko interesujące nas ramiona biorące udział w badaniach kontrolowanych, bez brania pod uwagę sposobu randomizacji oryginalnie przydzielonych grup chorych, tj. parowania w ramach danego badania, nie jest podejściem poprawnym metodologicznie i związane jest z ograniczoną jego wiarygodnością. Porównanie wyników pojedynczych ramion sprawia, że specyficzne czynniki zakłócające charakterystyczne dla każdego z badań klinicznych nie wpływają na uzyskane wyniki. Istnieje, zatem całkowita utrata kontrolowanego charakteru uwzględnionych prób klinicznych.</p> <p>W związku z powyższym przedstawione w analizie weryfikacyjnej w rozdziale rozdział 5.3.4 <i>Obliczenia własne Agencji</i> mogą wprowadzać w błąd potencjalnego odbiorcę (m.in. Prezesa Agencji AOTMiT oraz osoby wchodzące w skład Rady Przejrzystości działającej przy Prezesie AOTMiT).</p> |
| Rozdział 6.3.1, Str. 71 | <p>Komentarz AOTMiT: Dotyczy znacznego niedoszacowania liczebności populacji docelowej UWAGA 11.</p> <p>Zgodnie z opinią Prof. Danuty Ryglewicz roczna liczebność pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego wynosi 200-400 osób i jest zbliżona do wyznaczonej liczebności w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego (BIA).</p> <p>Uwaga drugiego eksperta, na którą powołują się analitycy Agencji AOTMiT dotyczy oszacowania populacji chorych z SPMS „z zaostreniem z EDSS nieprzekraczającym 6”, stąd nie jest właściwe rozważanie tej opinii w kontekście oszacowania liczby pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby i spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do programu lekowego (równocześnie bez występowania przeciwwskazania do leczenia INF).</p> <p>Powyższy komentarz Agencji AOTMiT wydaje się być bezzasadny.</p> |

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----------------|-------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------|-------|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|----------------------|---------|-----|------------|-----|-----------|----------------------|--------|----|-----|------------|-----|-----------|----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|----------------------|---------|-----|-------------|-----|------------|----------------------|--------|----|-----|-------------|-----|------------|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|----------------------|---------|-----|-------------|-----|------------|---------------------|--------|----|-----|-------------|-----|------------|
| Roz. 5.6.5.1. str. 69 | <p>Wnioskodawca odnotował nieścisłość dotyczącą jakości życia ocenianej wg SIP w analizie klinicznej niniejszego przeglądu systematycznego i z uwagi na istotność otrzymanego wyniku postanowił dokonać korekty.</p> <p>Z uwagi na błąd analityków podczas ekstrakcji danych dotyczących jakości życia ocenianej wg SIP z badania EU-SPMS 1998, poniżej przedstawiono korektę otrzymanych wyników, które stanowią istotne dane na korzyść analizowanej interwencji – interferonu beta-1b. W pierwotnej analizie klinicznej dane będące już obliczonymi przez autorów badania średnimi zmianami SIP względem wartości wyjściowych potraktowano jako średnie końcowe, z których błędnie obliczono średnie zmiany wartości punktów wg. SIP. Zatem dokonano odpowiedniej korekty i poniżej zestawiono poprawne wyniki odnośnie liczby punktów ogółem, dla sfery fizycznej oraz psychospołecznej dla pierwszej wizyty oraz średnie zmiany liczby punktów otrzymanych w ostatniej wizycie względem wartości wyjściowych w całej populacji (niezachowana ITT).</p> <p>Poniżej w tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego w okresie obserwacji do 3 lat.</p> <p>Tabela 1. Ocena jakości życia wg SIP: średnia liczba punktów na wyjściu i zmiana liczby punktów względem <i>baseline</i> wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)</p> <table border="1" data-bbox="316 958 1390 1496"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Interwencja</th> <th>N_p</th> <th>Średnia początkowa (SD) [pkt]</th> <th>N_c</th> <th>Średnia zmiana* SIP [95% CI]</th> <th>MD (95% CI)</th> <th>GRADE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Punkty SIP ogółem</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EU-SPMS 1998 (II A)*</td> <td>INFB-1b</td> <td>346</td> <td>15,9 (9,2)</td> <td>339</td> <td>0,4 (8,7)</td> <td rowspan="2">-1,40 (-2,76; -0,04)</td> <td rowspan="2">Wysoka</td> </tr> <tr> <td>PL</td> <td>339</td> <td>16,1 (8,8)</td> <td>332</td> <td>1,8 (9,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Punkty SIP: sfera fizyczna</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EU-SPMS 1998 (II A)*</td> <td>INFB-1b</td> <td>346</td> <td>18,5 (11,2)</td> <td>339</td> <td>1,9 (11,1)</td> <td rowspan="2">-2,00 (-3,77; -0,23)</td> <td rowspan="2">Wysoka</td> </tr> <tr> <td>PL</td> <td>339</td> <td>18,7 (10,9)</td> <td>332</td> <td>3,9 (12,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Punkty SIP: sfera psychospołeczna</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">EU-SPMS 1998 (II A)*</td> <td>INFB-1b</td> <td>346</td> <td>12,2 (11,4)</td> <td>339</td> <td>-0,8 (9,8)</td> <td rowspan="2">-1,20 (-2,71; 0,31)</td> <td rowspan="2">Wysoka</td> </tr> <tr> <td>PL</td> <td>339</td> <td>12,0 (11,4)</td> <td>332</td> <td>0,4 (10,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Wszystkie dane pochodzą z publikacji Freeman 2001 [9]</p> <p>Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP wykazują znamienność statystyczną wyniku na korzyść interferonu beta-1b w analizowanym okresie obserwacji (3 lata) zarówno dla otrzymanej punktacji ogółem (MD = -1,40 (95% CI: -2,76; -0,04)), jak i w ocenie sfery fizycznej (-2,00 (95% CI: -3,77; -0,23)). Jedynie w ocenie sfery psychospołecznej otrzymane wyniki nie wykazały istotności statystycznej. Autorzy badania na podstawie własnych obliczeń (analiza nieparametryczna kowariancji z poprawką na wiek, płeć, wykształcenie i dane wejściowe oraz stratyfikację dla kraju) wykazali, iż znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL otrzymali w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6 i 12 miesiąca (wyniki nie przedstawione w niniejszej analizie), a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej ocenianej w 18 miesiącu (p<0,05) (wyniki nie przedstawione w niniejszej analizie).</p> | Badanie | Interwencja | N _p | Średnia początkowa (SD) [pkt] | N _c | Średnia zmiana* SIP [95% CI] | MD (95% CI) | GRADE | Punkty SIP ogółem | | | | | | | | EU-SPMS 1998 (II A)* | INFB-1b | 346 | 15,9 (9,2) | 339 | 0,4 (8,7) | -1,40 (-2,76; -0,04) | Wysoka | PL | 339 | 16,1 (8,8) | 332 | 1,8 (9,2) | Punkty SIP: sfera fizyczna | | | | | | | | EU-SPMS 1998 (II A)* | INFB-1b | 346 | 18,5 (11,2) | 339 | 1,9 (11,1) | -2,00 (-3,77; -0,23) | Wysoka | PL | 339 | 18,7 (10,9) | 332 | 3,9 (12,2) | Punkty SIP: sfera psychospołeczna | | | | | | | | EU-SPMS 1998 (II A)* | INFB-1b | 346 | 12,2 (11,4) | 339 | -0,8 (9,8) | -1,20 (-2,71; 0,31) | Wysoka | PL | 339 | 12,0 (11,4) | 332 | 0,4 (10,1) |
| Badanie | Interwencja | N _p | Średnia początkowa (SD) [pkt] | N _c | Średnia zmiana* SIP [95% CI] | MD (95% CI) | GRADE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Punkty SIP ogółem | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EU-SPMS 1998 (II A)* | INFB-1b | 346 | 15,9 (9,2) | 339 | 0,4 (8,7) | -1,40 (-2,76; -0,04) | Wysoka | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | PL | 339 | 16,1 (8,8) | 332 | 1,8 (9,2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Punkty SIP: sfera fizyczna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EU-SPMS 1998 (II A)* | INFB-1b | 346 | 18,5 (11,2) | 339 | 1,9 (11,1) | -2,00 (-3,77; -0,23) | Wysoka | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | PL | 339 | 18,7 (10,9) | 332 | 3,9 (12,2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Punkty SIP: sfera psychospołeczna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EU-SPMS 1998 (II A)* | INFB-1b | 346 | 12,2 (11,4) | 339 | -0,8 (9,8) | -1,20 (-2,71; 0,31) | Wysoka | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | PL | 339 | 12,0 (11,4) | 332 | 0,4 (10,1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
| Brak | Brak |

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
| Brak | Brak |

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

| Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony) | Uwagi |
|---|-------|
| Brak | Brak |

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Piśmiennictwo zbiorcze (dotyczy wszystkich zgłoszonych uwag do AWA AOTMiT):

1. AAN, Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178;
2. ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists guidelines for prescribing in multiple sclerosis. ABN 2009.
3. 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.
4. 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
5. Błaszczyk M. et al., Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozsianego (SM) w Polsce (Biała księga); Uczelnia Łazarskiego; Warszawa 2014 ISBN 978-83-64054-68-6
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b). Available from,(23.03.2015): http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf
7. DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version, Stand: 23.04.2014); http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_mssl_20140423.pdf
8. 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
9. Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, Hutchinson M, Miltenburger C, Beckmann K et al.: Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001, 57: 1870-1875.
10. Hartung HP, Gonsette R, König 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;
12. 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.
13. 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

14. 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
15. Morrissey SP, Page E., Edan G., Mitoxantrone in the Treatment of Multiple Sclerosis; *The International MS Journal* 2005; 12: 74–87
17. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al., The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007; 10(1):54–60.
18. 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
19. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A., Weinstein MC, Cost-Effectiveness of Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b and Glatiramer Acetate in Newly Diagnosed Non-primary Progressive Multiple Sclerosis; *Value Health*. 2004 Sep-Oct;7(5):554-68.
20. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24: 230-237;
21. Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al.: Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: Daily clinical practice. *J Neurol* 2007, 254: 849-853.
22. 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>
23. 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
24. 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]
26. Szmurło D., Fundament T., Ziobro M. et al., Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients; *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 14(3), 451–458 (2014)
27. Tappenden P., Chilcott J. O'Hagan T. et al., Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis; Report to the National Institute for Clinical Excellence. 2001. School of Health and Related Research (SchHARR); Centre for Bayesian Statistics in Health Economics; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/documents/assessment-report-on-the-use-of-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-multiple-sclerosis-scharr-report2> (ostatni dostęp 17.03.2015)
28. Wicha W., Zaborski J., Zastosowanie cytotasyków w stwardnieniu rozsianym – powrót do przeszłości?; *FARMAKOTERAPIA W PSYCHIATRII I NEUROLOGII*, 2005, 1, 33-41
29. 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
30. 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 AOTMiT-OT-4351-38/2015;
31. [REDACTED]
32. Summary report HAS – Indirect comparisons Methods and validity. July 2009; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity__january_2011_2.pdf