

Warszawa, 9 kwietnia 2014 r.

Szanowny Pan  
Dr med. Igor Radziewicz-Winnicki  
Podsekretarz Stanu  
Ministerstwo Zdrowia  
Ul. Miodowa 15  
00-952 Warszawa

**Dotyczy: Odpowiedź na uwagi Agencji Oceny Technologii Medycznych do dokumentacji HTA dołączonej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla leku Avonex, Interferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, kod EAN 5909990008148, w ramach programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego" ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.**

*Szanowny Panie Ministrze,*

W nawiązaniu do pisma Prezesa AOTM, znak: AOTM-OT-4351-4(15)/KSE\_MDa/2014 odnoszącego się do zlecenia Ministra Zdrowia, znak: MZ-PLA-460-12499-1080/LP/14, przedstawiam stanowisko wykonawcy raportu, firmy HTA Consulting, odnośnie uwag określonych, jako niezgodność względem rozporządzenia 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. (Dz.U.2012.388).

#### **Ad. Zastrzeżenie 1**

*Cyt. „Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania są niezgodne z populacją wskazaną we wniosku §4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia. Autorzy analizy klinicznej definiują populację docelową w następujący sposób: „dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.” W analizie wnioskodawcy brak jest wyczerpującego odniesienia się do populacji refundacyjnej, do której, zgodnie z treścią załączonego programu lekowego zaliczani są pacjenci od 12 r.ż. Ponadto brak jest również informacji dotyczących np. ewentualnego braku możliwości wykonania tak szczegółowego wyszukiwania (wnioskodawca nie podjął próby szczegółowej analizy populacji refundacyjnej pod kątem możliwości przeprowadzenia przeglądu systematycznego).”*

**ODP:** Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla preparatu Avonex w grupie wiekowej 12–16 lat nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa, ani skuteczności stosowania wyżej wymienionego produktu w terapii RRMS, choć nieliczne informacje z doniesień naukowych wskazują, że bezpieczeństwo stosowania preparatu Avonex u osób w tej grupie wiekowej jest zbliżone do tego u osób dorosłych.

*Cyt. z ChPL. „Dzieci i młodzież: Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.” (...) „Dzieci i młodzież: Ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u nastolatków w wieku od 12 do 16 lat, przyjmujących produkt AVONEX w dawce 30 mikrogramów domięśniowo raz w tygodniu jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych.”*

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.  
Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa  
Tel: + 48 22 351 51 00  
Fax: +48 22 351 51 01

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy  
XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872  
Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych

W ChPL brak zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej oznacza, że stosowanie preparatu Avonex w grupie nastolatków wykracza poza wskazania rejestracyjne.[1] Analiza kliniczna została zatem ukierunkowana na populację zgodną z zapisami programu lekowego, z uwzględnieniem dodatkowych ograniczeń wynikających z zapisów ChPL dla preparatu Avonex, którego dotyczy przedmiotowy wniosek.

**Podobne informacje można odszukać w ChPL dla innych preparatów 1 linii stosowanych w ramach programu lekowego.**

Należy podkreślić, że w praktyce klinicznej stosowanie interferonu beta lub octanu glatirameru u nastolatków w grupie wiekowej 12-16 lat przez okres dłuższy niż 5 lat, oznacza *de facto* stosowanie tych leków już o osób, które zyskują status osób dorosłych, a więc zgodnie z zapisami ChPL.

Niezależnie od powyższych faktów **przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz informacji medycznej celem odnalezienia badań w populacji dzieci i młodzieży powyżej 12 r.ż.** Na podstawie opublikowanych opracowań wtórnych oraz uzupełniającego przeszukania dostępnych źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 12 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo różnych preparatów interferonu beta w populacji pediatrycznej (tabela poniżej). [2–13] Spośród nich tylko jedna praca była randomizowaną próbą kliniczną, natomiast pozostałe zaprojektowano jako badania bez randomizacji z grupą kontrolną (3 badania) lub bez grupy kontrolnej (8 badań). W badaniach wzięły udział dzieci i młodzież w średnim wieku od 11,2 do 15,4 roku w momencie rozpoczęcia terapii. **W żadnym spośród zidentyfikowanych badań nie przedstawiono jednak danych dotyczących długoterminowej (tj. powyżej 5 lat) skuteczności interferonu beta.** W zdecydowanej większości z nich czas stosowania ocenianych preparatów nie przekraczał 5 lat. W jednej z prac obserwację prowadzono wprawdzie w dłuższym horyzoncie czasowym (>5 lat) u chorych z RRMS, jednakże dane analizowano łącznie, uwzględniając zarówno chorych leczonych dłużej niż 5 lat, jak również takich, którzy w trakcie trwania badania zmienili terapię lub całkowicie zaprzestali jej stosowania. **W związku z powyższym odnalezione badania nie odpowiadają na analizowany w przedłożonej analizie klinicznej problem zdrowotny tj. ocena skuteczność terapii immunomodulującej horyzoncie czasowym dłuższym niż 5 lat.**

Badanie	Interwencja	N	Średni wiek pacjentów <sup>a</sup> [lata]	Okres interwencji [mies.]	Najważniejsze wyniki
<b>Pakdaman 2006 (RCT) [5]</b>	A: Avonex B: brak leczenia	16	A: 13,2 B: 11,2	48	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (koniec badania): 19 vs 35 (p = 0,04)</li> <li>• EDSS (progresja, pkt.): +2,4 vs +3,3 (p = 0,01)</li> <li>• przerwanie leczenia: 0%</li> </ul>

Badanie	Interwencja	N	Średni wiek pacjentów <sup>a</sup> [lata]	Okres interwencji [mies.]	Najważniejsze wyniki
<b>Ghezzi 2009 [8]</b>	A: Avonex B: Betaferon/Rebif	116	A: 11,4 <sup>b</sup> B: 12,6 <sup>b</sup>	A: 53,6 <sup>c</sup> B: 59,9 <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 2,50 vs 3,20</li> <li>• rzuty (koniec badania): 0,40 vs 0,90</li> <li>• EDSS w trakcie badania: bez zmian</li> <li>• przerwanie leczenia: 56% vs 64%</li> </ul>
<b>Mikaeloff 2008 [12]</b>	A: INFβ (Avonex, Rebif, Betaferon) B: brak leczenia	197	A: 15,4 B: bd	17,1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): nd</li> <li>• rzuty (koniec badania): HR = 0,40 CI<sub>95%</sub> [0,20; 0,80]</li> <li>• EDSS w trakcie badania: niższe niż u nieleczonych</li> <li>• przerwanie leczenia: bd</li> </ul>
<b>Ghezzi 2005 [9]</b>	A: Avonex B: Betaferon/Rebif	56	A: 12,1 <sup>b</sup> B: 12,0 <sup>b</sup>	A: 23,3 B: 34,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 2,4 vs 3,2</li> <li>• rzuty (koniec badania): 0,4 vs 0,8</li> <li>• EDSS w trakcie badania: bez zmian</li> <li>• przerwanie leczenia: 7%</li> </ul>
<b>Mikaelof 2001 [11]</b>	INFβ (Avonex, Rebif, Betaferon)	16	15,5 <sup>d</sup>	14,3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 1,22</li> <li>• rzuty (koniec badania): 1,63</li> <li>• EDSS w trakcie badania: bez zmian</li> <li>• przerwanie leczenia: 25%</li> </ul>
<b>Ghezzi 2007 [10]</b>	Avonex	52	11,7 <sup>b</sup>	42,9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 2,1</li> <li>• rzuty (koniec badania): 0,3</li> <li>• EDSS w trakcie badania: bez zmian</li> <li>• przerwanie leczenia: 37%</li> </ul>
<b>Banwell 2006 [13]</b>	Betaferon	43	13,0	29,2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 1,53</li> <li>• rzuty (koniec badania): 1,04</li> <li>• EDSS w trakcie badania: bez zmian</li> <li>• przerwanie leczenia: 58%</li> </ul>
<b>Pohl 2005 [7]</b>	Rebif	51	14,6	21,6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 1,90</li> <li>• rzuty (koniec badania): 0,80</li> <li>• EDSS w trakcie badania: bez zmian (u większości)</li> <li>• przerwanie leczenia: 18%</li> </ul>

<sup>a</sup> Sp. z o.o.

Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa

Tel: +48 22 351 51 00

Fax: +48 22 351 51 01

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy

XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872

Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych

Badanie	Interwencja	N	Średni wiek pacjentów <sup>a</sup> [lata]	Okres interwencji [mies.]	Najważniejsze wyniki
Tanembaum 2006 [4]	Rebif	24	12,7	44,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 1,75</li> <li>• rzuty (koniec badania): 0,21</li> <li>• EDSS w trakcie badania: bez zmian</li> <li>• przerwanie leczenia: 8%</li> </ul>
Tanembaum 2013 [3]	Rebif	307	14,0	24,4 <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 1,79</li> <li>• rzuty (koniec badania): 0,47</li> <li>• EDSS w trakcie badania: bd</li> <li>• przerwanie leczenia: 32%</li> </ul>
Basiri 2012 [2]	Avonex/Betaferon	13	14,7	9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rzuty (baseline): 1,62</li> <li>• rzuty (koniec badania): 0,31</li> <li>• EDSS w trakcie badania: istotna redukcja względem baseline (p = 0,015)</li> <li>• przerwanie leczenia: bd</li> </ul>

a) W chwili rozpoczęcia leczenia, chyba że wskazano inaczej.

b) W chwili diagnozy.

c) całkowity czas trwania leczenia uwzględniający również pacjentów, którzy zmieni w trakcie badania terapię na inną (inne preparaty interferonu beta, dożylny immunoglobuliny, octan glatirameru lub inne).

d) Mediana.

Tel: +48 22 351 51 00

Fax: +48 22 351 51 01

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy

XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872

Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Mam nadzieję, że przedstawiona powyżej argumentacja i dołączone analizy pozwolą na dalsze procedowanie w AOTM. W razie potrzeby przekazania dalszych informacji proszę uprzejmie o kontakt.

*Z poważaniem,*

Cezary Głogowski  
Head of Public Affairs  
Biogen Idec Poland Sp. z o.o.  
Działający w imieniu Biogen Idec Limited

Do wiadomości:

Dr Artur Fałek, Dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji, Ministerstwo Zdrowia, ul. Miodowa 15, Warszawa

Dr med. Wojciech Matuszewicz, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26  
02-611 Warszawa

Załączniki:

1. Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia, analiza racjonalizacyjna w formie papierowej.

2. Płyta CD zawierająca analizę ekonomiczną, analizę wpływu na system ochrony zdrowia, analizę racjonalizacyjną w wersji elektronicznej, wraz z arkuszami kalkulacyjnymi.

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.  
Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa  
Tel: + 48 22 351 51 00  
Fax: +48 22 351 51 01

## **Bibliografia**

1. ChPL Avonex (interferon beta 1a).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf) (13.11.2013).
2. Basiri K, Etemadifar M, Derakhshan F, i in. Interferon-beta in pediatric multiple sclerosis patients: safety in short-term prescription. *Acta medica Iranica*. 2012; 50(2):97–100.
3. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, i in. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *Journal of child neurology*. 2013; 28(7):849–856.
4. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 67(3):511–513.
5. Pakdaman H, Fallah A, Sahraian MA, i in. Treatment of early onset multiple sclerosis with suboptimal dose of interferon beta-1a. *Neuropediatrics*. 2006; 37(4):257–260.
6. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, i in. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics*. 2001; 32(4):211–213.
7. Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, i in. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 2005; 64(5):888–890.
8. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, i in. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2009; 30(3):193–199.
9. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, i in. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005; 11(4):420–424.
10. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, i in. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferonbeta-1a: long-term results. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2007; 28(3):127–132.
11. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, i in. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *The Journal of pediatrics*. 2001; 139(3):443–446.
12. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, i in. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2008; 12(3):205–209.
13. Banwell B, Reder AT, Krupp L, i in. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006; 66(4):472–476.

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.  
Ul. Poleczki 35, 02-822 Warszawa  
Tel: + 48 22 351 51 00  
Fax: +48 22 351 51 01

Spółka zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy  
XII Wydział Krajowego Rejestru Sądowego KRS: 0000368206, NIP: 525-249-09-92, REGON: 142628872  
Kapitał zakładowy: 1 500 000 złotych