



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Avonex (interferon beta-1a),
we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego ze
zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu
leczenia do 60 miesięcy**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-4/2014

Data ukończenia: 24 kwietnia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Biogen Idec Limited

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Biogen Idec Limited

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Idec Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AAN- Amerykańska Akademia Neurologii (ang. *American Academy of Neurology*)
ABN- Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (ang. *Association of British Neurologists*)
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWFM – (ger. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*)
bd - brak danych
CADTH- Kanadyjska agencja HTA (ang. *Canadian Agency for Drugs Technologies in Health*)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności
EDSS- skala uszkodzeń układu nerwowego Kurtzkiego (ang. *Expanded Disability Status Scale*)
EMA -Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMSP- Europejska Platforma Stwardnienia Rozlanego (ang. *European Multiple Sclerosis Platform*)
FDA - Agencja Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. *Food and Drug Administration*)
GA- octan glatirameru (ang. *Glatiramer acetate*)
HAS- Francuska agencja HTA (franc. Haute Autorité de Santé)
i.m.- podanie domięśniowe
IFNB-Interferon beta
IS- wynik (różnica istotny statystycznie)
MSFC- Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozlanym (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*)
NHS -Scotland- Szkocka agencja HTA (ang. *The National Health Service Scotland*)
NICE- Brytyjska agencja HTA (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*)
NMSS- Narodowe Towarzystwo ds. Stwardnienia Rozlanego (ang. *National Multiple Sclerosis Society*)
NOS- Skala oceny badań nierandomizowanych (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*)
OUN - ośrodkowy układ nerwowy
PBAC- Australijska agencja HTA (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
PPMS- pierwotnie przewlekłe postępujące stwardnienie rozlane (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*)

RCT- randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial*)
RRMS- rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)
s.c. - podanie podskórne
SM - stwardnienie rozsiane (ang. *Multiple Sclerosis*)
SPMS - wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)
SPMS- wtórnie postępująca (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)
VAS- wizualna Skala Analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)
IPMSSG - międzynarodowa grupa badawcza nad SM dla populacji pediatrycznej (ang. *International Pediatric MS Study Group*)
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD –średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (ang. – *Mean Difference*) (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
PL- program lekowy
PS- przegląd systematyczny
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa 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.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	43
4. Ocena analizy ekonomicznej	43
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	47
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	56
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	60
5. Ocena analizy wpływu na budżet	60
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	63

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	63
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	69
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	70
<hr/>	
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	73
9.1. Rekomendacje kliniczne	73
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	74
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	76
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	76
11. Opinie ekspertów.....	77
12. Kluczowe informacje i wnioski	80
13. Źródła.....	85
14. Załączniki	87

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

5.03.2014 r.

MZ-PLA-460-12499-1080/LP/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Avonex, interferon beta 1a, roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, kod EAN 5909990008148

Wnioskowane wskazanie: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji) bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- [redacted]
- inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: Biogen Idec Poland Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Biogen Idec Limited wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Bayer Pharma AG - Betaferon (interferon beta-1b)
2. Merck Serono Europe Ltd. - Rebif (interferon beta-1a)
3. Novartis Europharm Ltd. - Extavia (interferon beta-1b)

Teva Pharmaceuticals Ltd. – Copaxone (octan glatirameru)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 5 marca 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 5 marca 2014 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-1080/LP/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 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.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny (...) produktu leczniczego Avonex, interferon beta-1a i.m. roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, kod EAN 5909990008148 w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Wnioskowane wskazanie: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Wraz z pismem zlecającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia, a także komplet analiz farmakoekonomicznych.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 04.04.2014 r., znak AOTM-OT-4351-4(15)/KSE_MDa/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, po czym wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Następnie zgodnie z pismem z dnia 11.04.2014 r., znak MZ-PLR-460-20367-19/SM/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosków. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA i uzupełnienie:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- Uzupełnienie (pismo z dnia 9 kwietnia 2014 r), skierowane do Podsekretarza Stanu w Ministerstwie Zdrowia w którym Wnioskodawca odniósł się szczegółowo do poszczególnych uwag

W ramach przesłanych uzupełnień wnioskodawca wraz z wersjami papierowymi analizy ekonomicznej analizy wpływu na system ochrony zdrowia oraz analizy racjonalizacyjnej przedłożył zaktualizowane wersje arkuszy kalkulacyjnych MS Excel.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Agencja Oceny Technologii Medycznych kilkakrotnie wypowiedziała się w sprawie finansowania interferonów beta ze środków publicznych. Szczegóły wydanych dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Interferon beta 1-a		
Stanowisko RK Nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w	<u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rek. Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r. ¹	załącznik do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych <u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje pozytywne stanowisko odnośnie finansowania Interferon beta 1-a w ramach TPZ leczenia stwardnienia rozsianego. Zmiany w zapisach TPZ dotyczą min. obniżenia wieku dla terapii poniżej 16 roku życia i wydłużenia maksymalny czas leczenia do 5 lat.	zdrowotnych. <u>Uzasadnienie:</u> W ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, Wnioskowany projekt programu zdrowotnego poprawia obecną sytuację w zakresie dostępu pacjentów do terapii, poprzez rozszerzenie grupy docelowej. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach przedmiotowego programu są skuteczne.
Stanowisko RK nr 85/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji nr 70/2011 z dn. 26 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. <u>Uzasadnienie:</u> Negatywne stanowisko Rady ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji programu	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, mając na uwadze prace nad nowelizacją programu zdrowotnego „leczenie stwardnienia rozsianego”, oraz zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (...), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących..
Uchwała RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada rekomenduje finansowanie Interferon beta 1-a ze środków publicznych pod następującymi warunkami: • ograniczenia kosztów zakupu leków, • ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną, • prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. <u>Uzasadnienie:</u> Interferon beta 1-a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.	nd

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były również inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu SM, w tym Copaxone (octan glatirameru). Dotyczyły one technologii stosowanych obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”: Gilenya (fingolimod) oraz Tysabri (natalizumab) oraz produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) finansowanego obok interferonów-beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące innych świadczeń stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Octan glatirameru (Copaxone)			
Octan glatirameru (Copaxone) we wskazaniu we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Rekomendacja	<u>Zalecenia:</u> Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu "Leczenie stwardnienia rozsianego", z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem

¹ [w tym preparatów Avonex, Rebif i Betaferon – przyp. analityka]

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	kwalfikowanych do leczenia z 18 do 12 lat. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu dla octanu glatirameru	glatirameru”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa zasadne Copaxone (octan glatirameru) rw ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu.
	Uchwała RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych Copaxonu (octan glatirameru) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami α lub β , a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu. <u>Uzasadnienie:</u> Octan glatirameru ma efektywność kliniczną podobną do interferonów, korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozsianego. Istnieje grupa pacjentów, którzy nie tolerują leczenia interferonami lub leczenie to jest u nich nieskuteczne. Uzyskanie efektów klinicznych przyjętych jako kryteria oceny wyników leczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych lekami immunomodulującymi jest bardzo kosztowne. Dlatego wskazane jest precyzyjne określenie wskazań do stosowania glatirameru i dążenie do obniżenia kosztów tego leku.	bd
	Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie zaleca finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru. <u>Uzasadnienie:</u> Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.	bd
Fingolimod (Gilenya)			
Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r. Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa AOTM	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje objęcie produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej (...) <u>Uzasadnienie:</u> Fingolimod (...) stanowi obecnie rekomendowaną technologię zalecaną przez kompetentne stowarzyszenia medyczne w leczeniu chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami I-ego rzutu (interferon beta, octan glatirameru).	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) (...). Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego.
Prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu	ORP nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego,	-

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
lekowego leczenia stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.		leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne. <u>Uzasadnienie:</u> Mimo, że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowej terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego. Kompetentne stowarzyszenia medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.	
Natalizumab (Tysabri)			
Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozlanym (ICD-10 G35.0)”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego (RRMS), we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej (...) <u>Uzasadnienie:</u> Tysabri (natalizumab) jest znanym i ze względu na skuteczność akceptowanym na całym świecie, dość drogim lekiem, stosowanym w leczeniu chorych ze stwardnieniem rozlanym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest lekiem innowacyjnym, pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozlanego.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozlanym (ICD-10 G35.0)”. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki opublikowanych doniesień naukowych wskazują, że terapia natalizumabem prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. W sposób istotny poprawia to jakość życia pacjentów oraz ma wpływ na zmniejszenie się liczby hospitalizacji. Choroba dotyka głównie ludzi w młodym wieku, u szczytu ich możliwości produkcyjnych. Wprowadzenie terapii natalizumabem pozwoli na utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby.
Zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozlanego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK Nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r., Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 19/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozlanego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że w perspektywie potencjalnie śmiertelnych powikłań zależnych od długości terapii produktem leczniczym Tysabri®, przedstawione dowody na bezpieczeństwo terapii mają zdecydowanie zbyt krótki horyzont czasowy.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3 x PKB / QALY per capita. <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki analizy efektywności klinicznej natalizumabu versus placebo wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść natalizumabu w ilości oraz częstotliwości rzutów, progresji choroby mierzonej w skali EDSS, zmniejszeniu liczby ognisk demielinizacyjnych oraz poprawę fizyczną oraz mentalną mierzoną wg skali SF-36.

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

ICD-10 G35 Stwardnienie rozlane

Stwardnienie rozlane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozlanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.

Opieka nad chorym na SM jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Nie jest znane leczenie przyczynowe. Terapia obejmuje:

- leczenie objawowe, łagodzące objawy choroby,
- leczenie rzutów choroby, łagodzące ich następstwa,
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozlanego wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części *Klasyfikacja*). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

[Źródło: Szczeklik 2013]

Epidemiologia

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys. zaś roczna zapadalność na stwardnienie rozlane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Stwardnienie rozlane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. chorych występuje w Europie, a około 400 tys. w Stanach Zjednoczonych. Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Ze względu na różnice w metodach diagnostycznych oraz konieczność stosowania w dużych populacjach subiektywnych klinicznych kryteriów rozpoznania SM, całkowita liczba przypadków choroby na danym terenie nie jest dokładna.

Liczba dorosłych osób chorujących na RRMS w Polsce jest trudna do określenia ze względu na brak wiarygodnego rejestru chorych. Szacuje się, że liczba ta może wynosić nawet kilkadziesiąt tysięcy. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43/100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce.

[Źródło: Pugliatti 2006, Pierzchała 2009, Loma 2011]

Etiologia i patogenеза

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego (...) Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ potem CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendroglu i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych. (...) „W wyzwoleniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej znaczenie odgrywają geny wrażliwości i odporności na SM powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej. Zwiększona częstość występowania schorzenia u członków rodziny zdaje się potwierdzać teorię o podłożu genetycznym choroby. Za dodatkowe potwierdzenie tej teorii uznać należy współwystępowanie SM u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych” [Losy 2013].

[Losy 20013, Szczeklik 2013]

Klasyfikacja

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów, rozróżniamy następujące postacie:

- rzutowo-remisyjną (ang. *Relapsing-Remitting MS*, RRMS),
- pierwotnie postępującą (ang. *Primary Progressive MS*, PPMS),
- wtórnie postępującą (ang. *Secondary Progressive MS*, SPMS), rozwijającą się w przebiegu RRMS, postępującą z nakładającymi się rzutami.

1. Postać rzutowo-remisyjna (ang. *relapsing remitting MS*; RRMS)

Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być

przyczyną ich wystąpienia (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją, albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania organizmu przy gwałtownym przemyczeniu, po gorącej kąpeli, a także w wyniku urazu czy stresu). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać choroby.

2. Postać pierwotnie postępująca (ang. *primary progressive MS; PPMS*)

W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu klinicznego. Tempo narastania deficytu neurologicznego jest indywidualne dla każdego chorego. W takich przypadkach badania laboratoryjne i radiologiczne nie wykazują dużej aktywności chorobowej.

3. Postać wtórnie postępująca, będącą wypadkową dwóch wyżej wymienionych (ang. *secondary progressive MS; SPMS*)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego.

4. Postać pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS; PRMS*)

Obejmuje przypadki, gdy następuje powolne narastanie objawów chorobowych, a okresy pogorszenia, spełniające kryteria rzutu, występują sporadycznie.

Oprócz czterech ww. głównych postaci mogą występować jeszcze inne, zazwyczaj będące ich szczególną wypadkową. Obecnie zdiagnozowanie pewnego klinicznie przypadku stwardnienia rozlanego opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wielogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

Tabela 3. Objawy występujące w przebiegu SM (na podstawie: K. Selmaj „Stwardnienie rozlane”)

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
niedowład piramidowe	90	25
zaburzenia czucia	85	35
zaburzenia koordynacji	70	15
zaburzenia kontroli zwieraczy	65	1
zaburzenia ostrości widzenia	60	15
zawroty głowy	60	25
oczopląs	50	5
skurcze mięśniowe	50	1
zespół zmęzeniowy	50	2
podwójne widzenie	30	8
dyzartria	25	1
dysfagia	10	0

Ponadto istnieją warianty SM, charakteryzujące się gorszym niż postać klasyczna rokowaniem. Należą do nich:

- postać Marburga, czyli wariant choroby ciężki, szybko postępujący (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadzący do niepełnosprawności łącznie ze zgonem na tle niedowładów czterokończynowych, z zajęciem ośrodka oddechowego w pniu mózgu;
- neuropatia Devica, od postaci typowej odróżniająca się lokalizacją ognisk demielinizacji w rdzeniu kręgowym; typowo występuje zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania, u pozostałych przebieg choroby ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny.

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia². Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest,

² <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/20>

rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. (...) „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy” [Selmaj 2005].

[Źródło; Kurkowska-Jastrzębska 2007, Losy 2013, Selmaj 2005]

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC. Szczegóły dotyczące tych skal przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM (Kurtzke 1983, Walczak 2008)

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) EDSS	<p>Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia.</p> <p>Według skali:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku)</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1)</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1)</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4.</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3).</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4)</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.</p>
Złożona Skala Oceny	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <p>a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp)</p>

Nazwa skali	Opis skali
Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozlanym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC	(T25FW), b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

Rzut MS definiuje się, jako wystąpienie nowego objawu lub nasilenie już istniejącego, trwające ≥ 24 h, które powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, które pojawiły się w czasie rzutu, mogą ustąpić całkowicie, często jednak poprawa jest tylko częściowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadzą zwykle do narastania niesprawności.

W diagnostyce MS w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. *Evoked Potentials* (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

[Źródło: *Diagnoza wstęp do stwardnienia rozlanego (SM) 2008³*]

Do diagnostyki MS stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja *Polmana et al.*).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię::

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia,
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne,
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

[Źródło: *Szczeklić 2013, Losy 2013*]

Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

Dziecięca i młodzieńcza postać SM

Stwardnienie rozlane (SM) w 2,7-5% przypadków rozpoczyna się w wieku rozwojowym. Dziecięca i młodzieńcza postać SM, ze względu na perspektywę wieloletniego przebiegu schorzenia, budzi szczególne zainteresowanie zwłaszcza w kontekście możliwości leczenia immunomodulacyjnego.

U znacznej większości pacjentów pediatrycznych SM ma przebieg nawracająco-zwalniający (*relapsing-remitting*, RR). U ponad połowy z nich w ciągu 12 miesięcy od klinicznego ujawnienia się choroby dochodzi do kolejnego rzutu. Wczesny nawrót choroby oraz częste rzuty w jej pierwszym okresie stanowią

³ http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf

niekorzystne czynniki prognostyczne, podobnie jak w przypadku dorosłych pacjentów. Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej SM oceniana jest jako większa niż u dorosłych. Objawy rzutu u młodych chorych wydają się ustępować szybciej i w większym stopniu, być może w związku z większą plastycznością OUN, w którym nie zakończył się jeszcze proces rozwojowy. Zdaniem wielu autorów, przebieg SM o wczesnym początku jest łagodniejszy i kolejne stopnie niepełnosprawności osiągane są po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych. Jednak wieloletnie obserwacje chorych na SM o wczesnym początku wykazują, że do nieodwracalnej umiarkowanej lub znacznej niepełnosprawności dochodzi u nich w wieku wcześniejszym niż u pacjentów z początkiem choroby w 3-4 dekadzie życia.

[Źródło: Pokryszko-Dragan 2010, Neurologia Merritta 2012, Szczeklik 2013, Losy 2013]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Avonex roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml EAN 5909990008148
Substancja czynna	Interferon-beta 1a
Droga podania	i.m.
Mechanizm działania	Interakcja z receptorami powierzchniowymi komórek układu odpornościowego, uruchamiających kaskadę wewnątrzkomórkowych reakcji prowadzących do ekspresji na powierzchni komórki receptorów MHC klasy I, białka Mx, syntetazy 2'/5'-oligoadenylowej, beta-2-mikroglobuliny i neopteryny. Efekt ten utrzymuje się przez okres 4–7 dni po podaniu pojedynczej dawki leku. Dokładny mechanizm oddziaływania interferonu w przypadku SM nie został poznany.

Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego Avonex – tekst zatwierdzony 07.2012 r.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	3 marca 1997 r. EU/1/97/033/003 ostatnie przedłużenie pozwolenie -3 marca 2007 r.
Wnioskowane wskazanie	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku w ramach programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego" ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy, w brzmieniu załączonym do wniosku.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	U dorosłych IFN-beta 1a w dawce 30 µg raz w tygodniu, w iniekcjach domięśniowych; zwiększenie dawki nie daje dodatkowych korzyści klinicznych. U osób powyżej 65. r.ż. nie stwierdzono podstaw do modyfikacji wielkości dawki i schematu leczenia. W grupie nastolatków w wieku 12–16 lat nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania.
Wskazania objęte rejestracją	Pacjenci: - ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat, bez oznak postępu choroby między nawrotami; Avonex spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów; - u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozsianego Produkt Avonex należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SM
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników preparatu (naturalny lub rekombinowany interferon beta, albumina ludzka, substancje pomocnicze), istniejąca ciężka depresja i/lub myśli samobójcze. Rozpoczynanie leczenia u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia samoistnego poronienia, jednak dane dotyczące stosowania preparatu w ciąży są ograniczone. W przypadku choroby przebiegającej z częstymi nawrotami należy rozważyć potencjalne korzyści i szkody związane z kontynuacją leczenia. Ze względu na brak badań nie należy stosować leku u dzieci poniżej 12. r.ż.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Biogen Idec Limited

Interferon beta 1a w dawce 30 mcg został również zarejestrowany przez FDA dnia 17 maja 1996 r. pod nazwą handlową: AVONEX

[Źródło: strona internetowa FDA: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103628s5206lbl.pdf (data dostępu 10.04.2014 r.)]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg

[Źródło: wniosek refundacyjny złożony przez podmiot odpowiedzialny]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego (kryteria dla interferonu beta)

Nazwa programu	„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”
Cel programu	Celem leczenia jest terapia SM przy zastosowaniu interferonu beta oraz octanu glatirameru bez ograniczeń czasowych
Kryteria włączenia do programu	1) wiek od 12 roku życia; 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego a bo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji* określonego w ust. 3; 5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Kryteria wyłączenia z programu	1) nadwrażliwość na interferon beta - ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka); 2) przejście w postaci wtórnie postępującą-pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; 3) stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5; 4) ciąża; 5) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 5 razy lub więcej powyżej normy potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia); 6) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy); 7) istotne klinicznie zmiany skórne; 8) zmiana parametrów krwi w następującym zakresie: a) stężenie hemoglobiny poniżej 9 g/dl b) leukopenia poniżej 3000/ p.1, c) limfopenia poniżej 1000/ µl lub d) trombocytopenia poniżej 75000/ µl - potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia; 9) depresja niepoddająca się leczeniu; 10) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego; 11) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Dawkowanie i sposób podawania	Dorośli: Interferon beta-1a – 22 ug, 44 pg podskórnie lub 30 pg domięśniowo w zależności od tolerancji raz lub 3 razy w tygodniu (dawkowanie zależy od Charakterystyki Produktu Leczniczego). Dzieci i młodzieży: - u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/4 dawki

	należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną dla dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg (1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej) należy osiągnąć po miesiącu leczenia; - u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała powyżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną równą dawce dla osoby dorosłej należy osiągnąć po miesiącu leczenia.
Monitorowanie leczenia	Badania biochemiczne w tym oceniające: a) funkcje nerek, b) funkcje wątroby, c) funkcje tarczycy; 2) badanie ogólne moczu; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) rezonans magnetyczny bez i po kontraście; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; 5) wzrokowe potencjały wywołane (WPW), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania; 6) w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badania laboratoryjne, o których mowa powyżej wykonywane są: a) u dorosłych: - przez pierwsze 6 miesięcy leczenia - co 3 miesiące, - następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co miesiąc, b) u dzieci i młodzieży: - przez pierwsze 3 miesiące - co miesiąc, - następnie co 3 miesiące; 2) rezonans magnetyczny bez i po kontraście - po każdym 12 miesiącach leczenia; 3) badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia..
Kryteria zakończenia udziału w programie	Nie zdefiniowano

* odnośnie kryteriów punktowego systemem kwalifikacji do leczenia RRMS w ramach wnioskowanego programu lekowego zmieniono zapis punktacji dla parametru: liczba rzutów choroby w ostatnim roku. W obecnie obowiązującym PL kształtował się on następująco: 3 i więcej rzutów- 5 pkt , 1 – 2 rzutów - 4 pkt , brak rzutów - 1 pkt. W proponowanym PL dodano dwie kolejne kategorie: brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulującego (w ostatnim roku) – 4 pkt oraz brak rzutów -1 pkt. Pozostałe parametry punktowego systemu kwalifikacji pozostały bez zmian.

Najważniejsze zmiany i uwagi analityków AOTM do projektu programu lekowego:

Zmiany w proponowanym PL w stosunku do obecnie obowiązującego obejmują:

- kryteria kwalifikacji – obniżenie wartości punktowej z ≥ 15 do ≥ 10 kwalifikującej do leczenia (wg systemu punktowego), dodanie kryterium odnośnie konieczności wystąpienia minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowego ogniska GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją, wszystkie kryteria kwalifikacji powinny być spełnione łącznie;
 - kryteria wyłączenia –dodanie kryteriów odnośnie wykluczenia chorego, uczestnictwo w PL, ze względu na jego stan kliniczny, określony wg skali EDSS uniemożliwiający (punkt 2 i 3 kryteriów wyłączenia);
 - długość trwania terapii – wydłużona z maks. 60 miesięcy do terapii bezterminowej dopóki występuje skuteczność kliniczna leczenia oraz nie zachodzą okoliczności decydujące o wyłączeniu pacjenta z PL.
- Ponadto dodatkowo do PL kwalifikują się również chorzy, którzy zostali z niego wyłączeni od 1 stycznia 2014 r. ze względu na wpływ maksymalnego sześćdziesięciomiesięcznego okresu leczenia immunomodulującego lekami zawartymi w przedmiotowym programie.
- Dopuszcza się także zamiany leków pierwszej linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub nieskuteczności terapii.
- Szczegółowy opis wszystkich uwag wraz z uwagami ekspertów klinicznych umieszczono w rozdziale 7. *Uwagi do zapisów programu lekowego*

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego przeszukano strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych tj: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, *International Pediatric MS Study Group, American Academy of Neurology, International Pediatric MS Study Group, European Multiple Sclerosis Platform, National Institute for Health and Clinical Excellence, Association of British*

Neurologists, European Neurological Society oraz stron Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA).

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w pierwszej linii.

W żadnej z 23 rekomendacji nie zdefiniowano maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia. Wg odnalezionych publikacji czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo jak długo terapia jest skuteczna i bezpieczna. Odnalezione rekomendacje wskazują iż terapia zwykle przerywana jest na skutek wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Wszystkie rekomendacje odnoszące się do przerwania leczenia podkreślały, że decyzję o czasie trwania terapii podejmuje lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje odnoszące się do standardów terapii RRMS, których charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej. W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii substancji czynnych o charakterze immunomodulującym IFNB-1a/ IFNB-1b lub octanu glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne terapie natalizumabem.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu RRMS

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
Polska Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 2012	Leczenie przyczynowe stwardnienia rozlanego. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozlanym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego z placebo	PTN rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak IFNB-1a i IFNB-1b w leczeniu RRMS. Udowodniono skuteczność tych leków, która polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30 - 35% (29% dla GA po 2 latach terapii oraz 32% po kolejnych 11 miesiącach) oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Wymienia się leki o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM stosowane w pierwszej linii leczenia: rekombinowany IFNB-1a (Avonex), rekombinowany IFNB-1b (Betaferon, Extavia), naturalny IFNB-1a (Rebif) oraz octan glatirameru, GA (Copaxone) (pacjenci ambulatoryjni, od 12 r.ż). Leki te powodują stosunkowo niewiele objawów niepożądanych, które są łagodne. W wieloletnich obserwacjach potwierdzono dość dobrą skuteczność interferonów beta-1a, interferonów beta-1b i octanu glatirameru, wykazano brak narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii.	Nie podano. Badania rejestracyjne GA i IFNB trwały 2 lub 3 lata, przedłużone badania otwarte wskazują, że długoterminowe odległe wyniki leczenia są jeszcze korzystniejsze. Podano natomiast kryteria, kiedy <u>leczenie immunomodulujące należy przerwać</u> : 1. choroba weszła w fazę wtórną postępującą, przy czym u pacjenta przez dłuższy czas nie występują żadne ataki (6-7 pkt w EDSS); 2. wystąpią poważne działania niepożądane i nie można włączyć innego leku; 3. u pacjenta, który nie współpracuje dobrze z personelem medycznym i nie pojawia się na wizyty kontrolne ani na badanie krwi; 4. u pacjenta, który przez dłuższe, powtarzające się okresy nie stosuje się do zaleceń dotyczących przyjmowania leku.
Polska Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego (PTSR), 2009	Stwardnienie rozlane u dzieci	Testy i próby kliniczne	PTSR wymienia cztery preparaty w formie zastrzyków: interferony beta: Avonex, Betaseron i Rebif oraz octan glatirameru: Copaxone, jako dopuszczone do leczenia postaci RRMS, na którą zapada większość dzieci ze stwardnieniem rozlanym. Trzy interferony (Avonex, Betaseron, Rebif) są stosowane w terapii wszystkich rzutowych rodzajów stwardnienia rozlanego. Copaxone można od razu podawać w dawkach, jakie zaleca się np. dorosłym chorym.	Nie podano.
Świat Banwell, 2011	Terapie dla SM: Postępowanie u pacjentów pediatrycznych	Na podstawie PubMed oraz doświadczeń własnych autorów przeglądu	Interferony beta (IFNB) oraz octan glatirameru (GA) są rekomendowane w leczeniu stwardnienia rozlanego (zarówno w I jak i II linii leczenia). W trakcie leczenia należy monitorować parametry morfologii krwi i czynność wątroby. W sytuacji „nieodpowiedniej odpowiedzi” na leczenie pierwszej linii, należy rozważyć wybór innego leku pierwszej linii (przejście z IFNB na GA lub odwrotnie) lub przejście do silniejszej terapii.	Nie podano. Ocena skuteczności i tolerancji leczenia po każdym 6 mies. leczenia IFNB lub GA. <u>Należy przerwać leczenie IFNB lub GA w przypadku:</u> •Rocznej częstości rzutów (ARR)> 0,6 w ciągu pierwszych 2 lat i ARR> 0,35 w latach 2-5 •Trwałego wzrostu wyniku EDSS> 2-pkt. •Wystąpienia >3 nowych zmian w MRI w ciągu pierwszych 12 miesięcy •Więcej >2 nowych zmian chorobowych (MRI) w roku 2 i 3 <u>Należy przerwać leczenie IFNB w przypadku:</u> •Utrzymującej się obecności przeciwciał neutralizujących anty-IFNB •utrzymującego się wysokiego poziomu AST, ALT (więcej niż dwa razy ponad normalny poziom) •utrzymującego się zbyt niskiego poziomu białych krwinek •obecności ciężkich, utrzymujących się reakcji przypominających grypę •braku tolerancji zastrzyków. <u>Należy przerwać leczenie GA w przypadku</u> •utrzymującej się reakcji nadwrażliwości

leczenie stwardnienia rozlanego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
				•braku tolerancji zastrzyków. W sytuacji „nieodpowiedniej odpowiedzi” na leczenie pierwszej linii rozważyć należy <u>przejsięcie do silniejszej terapii</u> .
Swiat International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) 2007, 2010	Pediatria forma RRMS	Na podstawie badań prospekt., kohortowych	IPMSSG rekomenduje stosowanie IFNB i GA, w I linii leczenia, jeśli nie ma przeciwwskazań, terapia powinna zostać wdrożona jak najwcześniej	Nie podano. Należy rozważyć <u>zmianę leczenia</u> w przypadku występowania poważnych skutków ubocznych, nieprzestrzegania zaleceń lekarza przez pacjenta lub u pacjenta nieodpowiadającego na leczenie.
Europa Ghezzi, 2010	Postępowanie w SM u dzieci: consensus europejski	Badania otwarte i wyniki uzyskane w wyspecjalizowanych ośrodkach	IFNB i GA są rekomendowane jako leki stosowane w I i II linii leczenia RRMS z możliwością zmiany GA na IFN-β lub odwrotnie w przypadku niepowodzenia terapii. Dzieci poniżej 12 roku życia wykazują tolerancję podobną do obserwowanej u starszych pacjentów, potrzebne są jednak dalsze badania, aby lepiej ocenić bezpieczeństwo stosowania leków immunomodulujących u tych pacjentów. Do tej pory nie zostały przeprowadzone żadne formalne badania kliniczne dotyczące terapii modyfikującej przebieg choroby (stwardnienia rozlanego) w subpopulacji pediatrycznej. Rozszerzenie stosowania takich leków w populacji pediatrycznej opiera się na udowodnionej skuteczności u osób dorosłych, po starannej dokumentacji bezpieczeństwa u dzieci. Leczenie IFNB lub GA powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów z aktywną formą RRMS, niezależnie od wieku; leczenie powinno być rozpoczęte wcześnie, zazwyczaj w momencie potwierdzenia diagnozy, należy monitorować pacjentów w celu potwierdzenia klinicznej skuteczności leczenia; pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia leczenia powinni być rozważeni jako kandydaci do leczenia drugiego rzutu; stosowanie terapii drugiego rzutu u dzieci i młodzieży powinno być ściśle monitorowane zgodnie z określonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia stwardnienia rozlanego	Nie podano. Należy monitorować pacjentów w celu potwierdzenia klinicznej skuteczności leczenia; pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia leczenia powinni być rozważeni jako kandydaci do leczenia drugiego rzutu; stosowanie terapii drugiego rzutu u dzieci i młodzieży powinno być ściśle monitorowane zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia stwardnienia rozlanego.
Niemcy Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006, 2008	Aktualne zalecenia terapeutyczne dotyczące eskalacji leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozlanym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	<u>Zalecenia:</u> podstawowymi środkami leczniczymi stosowanymi w terapii SM są IFN-β i GA. W leczeniu RRMS obydwa preparaty można traktować równoważnie. W przypadku nietolerancji IFN-β lub braku skuteczności terapii, wynikającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zmianę IFN-β na GA. U pacjentów z RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie lekami immunosupresyjnymi, można wdrożyć leczenie natalizumabem. Zgodnie z wytycznymi terapia natalizumabem może być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką, aktywną postacią RRMS, potwierdzoną przez przynajmniej dwa poważne rzuty choroby w ciągu roku. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wskazywanym w dokumencie EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid	Wytyczne wskazują, że terapia immunomodulująca danym preparatem powinna być kontynuowana przez taki okres czasu, w którym obserwowane są korzystne efekty terapeutyczne z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.
Niemcy Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2012	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozlanego	Badania fazy III	AWMF rekomenduje następujące leki w terapii RRMS: rekombinowane interferony beta-1b (Betaferon, Extavia) oraz interferony beta-1a (Avonex, Rebif), octan glatirameru (Copaxone) opierając się na ich udowodnionej w badaniach skuteczności (klasa I dowodów). Przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego powinno się omówić możliwe skutki uboczne w celu lepszego przestrzegania zaleceń przez pacjentów. Zaleca się monitorowanie leczenia.	Nie podano. <u>Dotychczas nie ustalono minimalnego ani maksymalnego czasu leczenia.</u> Podano ogólne <u>zalecenia</u> dotyczące możliwych przyczyn <u>przerwania terapii interferonami</u> (i zastąpienia jej inną): ciąża, dowody na niepowodzenie leczenia (dwukrotne stwierdzenie obecności wysokiego miana przeciwciał neutralizujących - NAB).

leczenie stwardnienia rozlanego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
				Jak dotąd brak jest zaleceń co do ryzyka prowadzenia długotrwałej terapii GA.
<p>Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2013</p>	Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	<p><u>Zalecenia:</u> NICE zaleca stosowania terapii modulującej powyżej 18 r.ż., w poszczególnych dokumentach odnośnie pojedynczych technologii NICE rekomenduje stosowania interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu MS, natalizumabu oraz fingolimodu w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonami. Teriflunomid zalecany jest w terapii RRMS o przebiegu łagodnym nie przechodzącym w postać ciężką (2013 r.).</p> <p>Odnośnie terapii IFN-β może być wdrożona pod warunkiem, że pacjent z RRMS spełnia następujące cztery warunki: może przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, miał co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat, jest w wieku 18 lat lub więcej, nie ma przeciwwskazań co do stosowania IFNB (rewizja 2004 r.).</p> <p>W maju 2012 r. pojawił się szkic aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego, treść sugeruje wzięcie pod uwagę części populacji pediatrycznej (powyżej 16 roku życia): Planowana data publikacji zaktualizowanych wytycznych: październik 2014 r.</p>	<p>Nie podano.</p> <p>Jest prawdopodobne, że u pacjentów z SM aktualnie rutynowo leczonych IFNB lub GA lub leczonych w ramach badania klinicznego, może dojść do <u>pogorszenia stanu zdrowia w przypadku przerwania leczenia. Powinno się więc kontynuować leczenie, chyba że lekarz w porozumieniu z pacjentem uznają, że należy przerwać leczenie z uwzględnieniem kryteriów</u> określonych dla odstąpienia od leczenia wydanych w Wytycznych Stowarzyszenia Brytyjskich Neurologów opublikowanych w styczniu 2001 roku. Dotyczy to również wszystkich uczestniczących pacjentów, którzy kończą badanie kliniczne (niezależnie, czy otrzymywali placebo czy aktywny lek) oraz kobiet, u których leczenie zostało przerwane z powodu ciąży.</p> <p>Pacjentom z SM, którym zaoferowano leczenie interferonem beta lub GA powinno się przekazać i omówić przed rozpoczęciem leczenia następujące <u>kryteria przerwania terapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpienie nietolerowanych przez pacjenta skutków ubocznych zajęcie w ciążę lub staranie się o zajęcie w ciążę wystąpienie dwóch rzutów choroby w okresie 12 miesięcy przejście RRMS w postać wtórnie postępującą z obserwowanym wzrostem niepełnosprawności utrzymującej się powyżej okresu sześciu miesięcy <p>utrata zdolności poruszania się z pomocą lub bez pomocy, która utrzymuje się przez okres dłuższy niż sześć miesięcy.</p>
<p>Wielka Brytania Association of British Neurologists (ABN), 2009</p>	Stwardnienie rozlane	Nie podano	<p><u>Zalecenia:</u> ABN rekomenduje stosowanie GA i IFNB pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 roku życia (niedopuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia z nawracającym postacią stwardnienia rozlanego.</p>	<p>Nie podano</p> <p>ABN podkreślają brak możliwości jednoznacznego określenia czasu trwania terapii modulującej RRMS. Decyzja dotycząca przerwania leczenia powinna być podejmowana indywidualnie, przy uwzględnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> *występowanie bardziej agresywnych rzutów o zwiększonej częstotliwości w stosunku do okresu przed zastosowaniem terapii (rozważenie terapii natalizumabem); przerwanie leczenia wydaje się również zasadne w przypadku, gdy częstość i nasilenie rzutów pozostają niezmiennione w stosunku do okresu przed zastosowaniem terapii, *rozwój SPMS z towarzyszącą niepełnosprawnością znacznego stopnia (EDSS ≥7 pkt), *pozytywny wyn k testu na przeciwciała neutralizujące NAb, w

leczenie stwardnienia rozlanego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Kraj/region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerywania/zakończenia leczenia
				szczegółności gdy występuje w połączeniu z wyżej wymienionymi klinicznymi kryteriami <u>Decyzja o rozpoczęciu i przerywaniu leczenia jest podejmowana przez neurologa w porozumieniu z pacjentem. Nie jest możliwe określenie dla wszystkich pacjentów kryteriów przerywania leczenia. Przedstawiono kilka kryteriów, które należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o przerywaniu leczenia:</u> 1. Wystąpienie bardziej agresywnych nawrotów choroby ze zwiększoną częstotliwością, w porównaniu do wartości sprzed leczenia, powinno skłonić neurologów do rozważenia silniejszej opcji leczenia, a w przypadku, gdy choroba nie rozwija się szybko lub nawroty nadal występują ale z podobną częstotliwością do poziomu sprzed leczenia, wydaje się rozsądne, aby rozważyć przerywanie leczenia. 2. Rozwój wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego z utratą zdolności do chodzenia (EDSS 7 lub więcej); 1.3. Pozytywny wynik testu na przeciwciała neutralizujące interferonu beta (NAB), szczególnie jeśli ich poziom się utrzymuje na wysokim poziomie.
Francja Prescrire 2012	AVONEX PEN - wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, przeznaczony do jednorazowego użytku	Nie podano	Zalecenia: Avonex PEN – wstrzykiwacz półautomatyczny, napełniony interferonem beta-1a jest rekomendowany jako wygodna forma podawania leku dla pacjenta ze stwardnieniem rozlanym (zamiast dotychczas stosowanej ampułkostrzykawki). Rekomendacja sygnowana jako „ewentualnie pomocny” (fr. eventuellement utile)	Nie podano.
Francja Prescrire, 2009	Skuteczność leczenia stwardnienia rozlanego octanem glatirameru w porównaniu do interferonu beta	Rekomendacja wydana na podstawie RCT (podwójnie zaślepione), badania z kontrolą placebo (podwójnie zaślepione), badania porównawczego, (niezaślepionego)	Prescrire nie rekomenduje stosowania GA w leczeniu RRMS. Rekomendację sygnowano jako „nieakceptowalne”. Nie ma wystarczających dowodów wskazujących, że GA wpływa na opóźnienie progresji choroby pomimo dostępnych danych opublikowanych w okresie sześciu lat od wprowadzenia produktu Copaxone do obrotu. Nie wykazano większej skuteczności GA w porównaniu z IFNB-1a w obniżeniu częstości zaostrzeń choroby. Dane z badań postmarketingowych wskazują, że miejscowe reakcje występujące w miejscu wstrzyknięcia GA mogą być poważne. Zaleca się kontynuację leczenia IFNB w przypadku braku dostępu do lepszych opcji terapeutycznych.	Nie podano.

leczenie stwardnienia rozlanego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Kraj/region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
Dania Institut for Rational Farmakoterapi Sygdomsmodificeren de behandling af multipel sklerose (IRF), 2010	Leczenie modyfikujące przebieg choroby – stwardnienie rozlane	Rekomendacja wydana na podstawie badania klinicznego III fazy	IRF rekomenduje stosowanie w I linii leczenia stwardnienia rozlanego w postaci rzutowo-remisyjnej interferonów beta-1b (Betaferon, Extavia), interferonów beta-1a (Avonex, Rebif) oraz octanu glatirameru (Copaxone), natomiast w II linii leczenia mogą być stosowane: natalizumab (Tysabri) oraz mitoksantron.	Nie podano. <u>Leczenie interferonami beta należy przerwać</u> , jeśli pacjenci mają wysokie stężenie NAb we krwi oznaczone co najmniej w 2 pomiarach w 6-miesięcznych odstępach.
Australia Royal Australian College of General Practitioners – RACGP 2011	Stwardnienie rozlane – diagnostyka, postępowanie, rokowanie	Badania kliniczne	RACGP wymienia leki stosowane w I linii leczenia RRMS: IFNB-1a, IFNB-1b, GA.	Nie podano.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013	Stwardnienie rozlane- postać RRMS		CDEC rekomenduje IFNB oraz GA w terapii RRMS. Jako wstępne leczenie zalecany jest GA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest terapia IFN-beta. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFN-beta lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia GA. W przypadku niepowodzenia ww. Terapii możliwe jest wdrożenie terapii fingolimodem, natalizumabem, fumaranem dimetylu. W doborze terapii należy uwzględnić indywidualne cechy pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii.	Nie podano.
USA National Multiple Sclerosis Society 2008	Zalecenia dotyczące terapii modyfikującej przebieg RRMS.	Terapie zresetowana przez FDA w RRMS	RRMS zaleca się stosowanie: IFN-beta, GA, natalizumabu oraz mitoksantronu. Lekami pierwszego rzutu są interferony oraz GA. Terapię należy zainicjować w momencie potwierdzonego rozpoznania aktywnego SM o charakterze rzutowo-remisyjnym. Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania terapii interferonem beta lub GA u pacjentów po przebytych pierwszym rzucie, u których stwierdzono wysokie ryzyko rozwoju SM. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi lub nietolerancji terapii pierwszego rzutu rekomendowaną opcją w kolejnej linii leczenia jest natalizumab, fingolimod. Ponadto wytyczne NMSS wskazują na możliwość zastosowania terapii mitoksantronem, który może być rozważony u wybranej grupy pacjentów z progresją choroby lub w przypadku rozwoju SPMS. Inne leki modyfikujące przebieg choroby to: teriflunomid, fumaran dimetylu, mitoxantron.	Nie podano. Zgodnie z wytycznymi terapię immunomodulującą przypisaną pacjentowi należy kontynuować bez wyraźnych ograniczeń czasowych. Terapię należy przerwać w sytuacji ewidentnego braku korzyści zdrowotnych z jej otrzymywania, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wprowadzenia na rynek nowych, bardziej skutecznych terapii.
USA American Academy of Neurology, 2002, 2011 (AAN)	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III	AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu. W grupie IFN wyróżniono: IFN-beta-1b (Betaseron) oraz IFN-beta-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie IFN-beta, jak wykazano w badaniach, korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFN-beta jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał neutralizujących NAb w organizmie pacjenta. Zwraca się uwagę, że szybkość wytwarzania przeciwciał neutralizujących (NAB) jest	Nie podano.

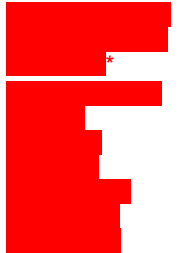
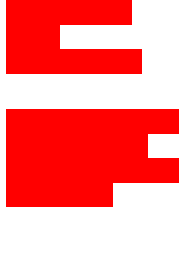
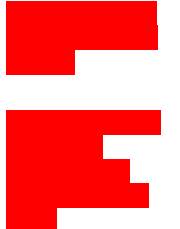
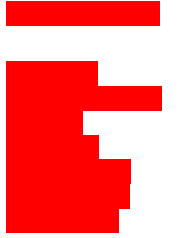
leczenie stwardnienia rozlanego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Kraj/region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
			<p>prawdopodobnie mniejsza podczas stosowania IFNB-1a I w porównaniu z IFNB-1b. Obecność NAb może być powiązana ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej leczenia IFN-beta.</p> <p>Po zastosowaniu GA wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby. Leczenie GA uwidacznia się również w korzystnym obrazie MRI i prawdopodobnie zwalnia postęp niepełnosprawności. Należy rozważyć leczenie GA u każdego pacjenta z RRMS.</p> <p>Do innych leków, które potencjalnie mogą mieć zastosowanie w terapii RRMS, należą: azatropina, kladrybina, metotreksat czy mitoksantron. Jednakże, ze względu na małą ilość dowodów naukowych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa, stosowanie tych preparatów powinno być ograniczone.</p>	

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	Ekspert nie odniósł się do pytania	<i>Nie ma takiej technologii. Do I-szej linii leczenia stosowane są produkty lecznicze: interferon beta 1a, interferon beta 1b i octan glatirameru</i>	<i>Ceny wymienionych produktów leczniczych są porównywalne.</i>	<i>Skuteczność w/w produktów leczniczych jest porównywalna.</i>	<i>Wszystkie w/w produkty lecznicze są rekomendowane przez wytyczne postępowania zarówno w Polsce jak i na całym świecie</i>
<p>Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej</p>	<p><i>Poza preparatami Avonex i Copaxone stosowane są inne preparaty interferonu beta: Betaferon/Extavia (ok. 20% dzieci), Rebif (ok. 20% dzieci).</i></p> <p><i>W rzadkich przypadkach stosowane są inne terapie: cyklofosfamid (ok.3%), mitoksantron (1%), dożylna wlewy immunoglobulin (ok. 3%).</i></p>	<p><i>Dotychczas nie było możliwości leczenia pacjentów z SM powyżej 60 miesięcy w ramach terapii finansowanej ze środków publicznych. Po przerwaniu leczenia u pacjentów dochodziło jednak często do szybkiego pogorszenia stanu zdrowia i wymagali oni bądź terapii drugiego rzutu (o ile była dostępna), bądź też częstych hospitalizacji i leczenia doraźnego.</i></p>	<p><i>Dotychczas w Polsce leczenie SM powyżej 60 miesięcy nie było finansowane ze środków publicznych.</i></p>	<p><i>Preparaty interferony beta oraz octan glatirameru uznawane są za podobnie skuteczne w leczeniu SM (Wiendl 2008, Filippini 2013)</i></p>	<p><i>Wszystkie obowiązujące wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozlanego zalecają stosowanie terapii immunomodulującej w postaci preparatu interferonu beta lub octanu glatirameru jako teku pierwszego rzutu tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych (np. http://guidance.nice.org.uk/CG8 ; http://mymsaa.org/PDFs/MSAA_Research_Update_2013.pdf).</i></p> <p><i>Wytyczne leczenia SM u dzieci zalecają stosowanie również u nich preparatów interferonu lub octanu glatirameru (Ghezzi, 2010).</i></p>

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	-	-	-	Interferony 1a i 1b oraz GA (brak obserwacji, które potwierdziłyby większą skuteczność jednego z leków (IFN-β vs. GA), dlatego proponowany jest indywidualny dobór terapii po uwzględnieniu możliwych objawów)	Interferony β 1a i 1b oraz GA jako terapia pierwszoliniowa (leczenie pierwszego rzutu) w postaciach RRRSM u osób < 18 roku życia.
	Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Copaxone	Nie ma.	Ceny są zbliżone, wynikają z negocjacji	Podobna skuteczność i wskazania wszystkich preparatów (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Copaxone). Mogą wystąpić różnice w tolerancji. Przy braku skuteczności jednego preparatu I linii warto spróbować leczenia innym preparatem, przed włączeniem leków II linii	Podobna skuteczność wszystkich preparatów (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Copaxone).
	Żaden lek nie jest refundowany powyżej 60 miesięcy leczenia SM.	Nie może być mowy o zastąpieniu, bo żadna terapia nie jest refundowana powyżej 60 miesięcy.	Żaden lek nie jest refundowany powyżej 60 miesięcy leczenia SM.	Żaden lek nie jest refundowany powyżej 60 miesięcy leczenia SM.	Poza Avonexem i Copaxone rozszerzenie okresu refundacji powyżej 60 miesięcy może dotyczyć pozostałych preparatów interferonu beta tj. Rebifu, Extavii i Betaferonu. Ponadto pozostałe zarejestrowane leki Tysabri, Gilenya, Tecfidera, Lemtrada i Aubagio również nie powinny mieć ograniczenia czasowego refundacji.
	Obecnie w Polsce, ze względu na zapis o ograniczonym czasie leczenia pacjentów (wbrew wytycznym międzynarodowym), brak jest aktywnego leczenia pacjentów w ww. wskazaniu. (...) Bazując na doniesieniach	Obecnie leczenie pacjentów powyżej 60 miesięcy lekami immunomodulującymi I rzutu nie jest dostępne w refundacji. (...)	Preparaty z grupy interferonów i octan glatirameru posiadają podobne ceny. (...)	Wszystkie preparaty z grupy interferonów i octan glatirameru wykazują podobną relację skuteczności i bezpieczeństwa. (...)	Wszystkie preparaty z grupy interferonów (Avonex, Rebif, Extavia, Betaferon) jak również octan glatirameru (Copaxone) są rekomendowane do stosowania w ww. wskazaniu. (...)

leczenie stwardnienia rozlanego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<i>naukowych wydaje się, iż wszystkie spośród obecnie dostępnych terapii I rzutu w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego”, ze względu na interes pacjentów pozytywnie odpowiadających na leczenie w okresie 60 miesięcy, powinny być kontynuowane powyżej obowiązującego obecnie czasu terapii</i>				

* opinia [redacted] dotyczy populacji dzieci i młodzieży leczonych w ramach program lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego ICD-10: G 35”

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu zgodnie z Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	WSK	PO	DŚ [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780	3969	3969	B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4167,72	4376,11	4376,11			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	4086,72	4291,06	4291,06			
	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł. a 1,5 ml	5909990728503	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3528,36	3704,78	3704,78			
	Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp.strz.0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	5909990568819		3818,88	4009,82	2593,35			
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3 057,48	3 210,35	3 210,35			
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996		2862	3005,1	3005,1			
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps. twarde	5909990856480	1105.0, Fingolimod	7 344,00	7 711,20	7 711,20	B.46	bezpłatne	0

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Natalizumab	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiolka	5909990084333	1116.0, Natalizumab	6367,8	6686,19	6686,19			
-------------	---	----------	---------------	------------------------	--------	---------	---------	--	--	--

UCZ- Urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF- Wysokość limitu finansowania; WSK - Zakres wskazań objętych refundacją PO - Poziom odpłatności; DS - Dopłata świadczeniobiorcy

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.

Uwagi Analityków AOTM: Na Obwieszczeniu MZ refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązujących od 1 maja 2014 r. umieszczono nową prezentację (nowe opakowanie) produktu leczniczego Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml, 4 wsztrzykiwacz, kod EAN 5909991001407. Urzędowa cena zbytu, cena hurtowa brutto oraz wysokość limitu finansowania jest taka sam jak ocenianego produktu Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg 4 amp.-strz. (+ 4 igły), kod EAN 5909990008148, który był już obecny na poprzednich wykazach. Ceny produktu leczniczego Avonex oraz pozostałych technologii lekowych nie zmieniły się w stosunku do Obwieszczenia aktualnego na dzień 1 marca 2014 r (zamieszczonego powyżej).

[Źródło: http://www.mz.gov.pl/data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf data dostępu 24.04.2014 r.]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przedstawione przez wnioskodawcę komparatory zostały wybrane prawidłowo i spełniają wymogi formalne, zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c ustawy o refundacji oraz z rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.

Na podstawie analizy m.in. aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów, w opinii analityków AOTM komparatorów jest zasadny

Wybrane opcje terapeutyczne wraz z uzasadnieniem wyboru przez wnioskodawcę oraz komentarzem Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
IFNB-1a s.c. (Rebif) w dawkach: 22 µg i 44 µg s.c. 3x w tygodniu	Terapia aktualnie finansowana ze środków publicznych w ramach PL – leczenie immunomodulujące do 60 miesięcy. Leczenie interferonami-beta w pierwszej linii RRMS jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej; ponadto żadne wytyczne nie ograniczają maksymalnej długości trwania terapii interferonami-beta.	Wybór komparatorów poprawny Interferony-beta 1a oraz 1b są zalecaną terapią pierwszego rzutu, modulującą przebieg RRMS. Należy mieć na uwadze, iż równorzędną do interferonów opcję terapeutyczną stanowi octan glatirameru. Zgodnie z wytycznymi wymienione leki należy traktować równoważnie, a decyzja o tym, który z nich powinien być zastosowany u danego pacjenta powinna być podejmowana indywidualnie. Ponadto terapia octanem glatirameru jest finansowana ze środków publicznych podobnie jak interferonów-beta w ramach PL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Żadna z technologii komparatywnych nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych w terapii RRMS powyżej 60 miesięcy.
IFNB-1b s.c. (Betaferon lub Extavia) w dawce 250 µg s.c. co drugi dzień		
Placebo rozumiane jako brak leczenia lub zaprzestanie terapii po okresie krótszym niż 5 lat	„Zgodnie z aktualnymi zasadami finansowania terapii immunomodulującej maksymalny okres leczenia nie może przekroczyć 5 lat, niezależnie od efektów terapii. Pacjenci skutecznie leczeni IFNB, jeśli przekroczą 5-letni okres leczenia, zmuszeni są do zaprzestania terapii. Jednocześnie należy podkreślić, że skutecznie prowadzona terapia wyklucza możliwość włączenia tych chorych do programu lekowego leczenia innym preparatem immunomodulującym, przynajmniej do czasu nawrotu choroby i pogorszenia stanu klinicznego, a zatem pozostawać oni będą na leczeniu objawowym. Oznacza to, że aktualnie w warunkach polskich podstawową alternatywą dla długoterminowej terapii IFNB jest najlepsza terapia podstawowa.”	Wybór komparatorów poprawny Należy mieć na uwadze, iż obecnie w warunkach polskiej praktyki klinicznej terapii RRMS nie objęto finansowaniem leczenia immunomodulującego trwającego dłużej niż 60 miesięcy.

Źródło: Analiza kliniczna Wnioskodawcy

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej autorzy analizy klinicznej Wnioskodawcy nie zidentyfikowali przeglądów wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy, ukierunkowanych na ocenę długoterminowej, trwającej powyżej 5 lat terapii RRMS IFNB-1a. Wyszukiwanie kontrolne Agencji przeprowadzone 25 marca 2014 r. potwierdziło powyższe.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna (AKL) wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji przeprowadzony w ramach przeglądu systematycznego razem z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań odnoszących się do długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii interferonami-beta w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.

Wyszukiwanie przeprowadzone przez wnioskodawcę było prowadzone pod kątem odnalezienia opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących długoterminowej terapii. W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych przeszukano bazy PubMed, Medline, EMBASE, The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination, rejestry badań klinicznych (*Clinicaltrials.gov*, *Clinicaltrialsregister.eu*), a także strony internetowe towarzystw naukowych (*American Academy of Neurology*, *European Federation of Neurological Societies*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego), strony internetowe producentów leków (Biogen Idec, Merck, Bayer, Novartis).

W strategii wyszukiwania wnioskodawcy nie zastosowano ograniczeń pod względem metodyki badań. Zastosowane strategie zaprojektowano iteracyjnie, z wykorzystaniem synonimów MeSH i Emtree, następnie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uwzględniono filtry w poszczególnych bazach, nie ograniczono czasu objętego wyszukiwaniem oraz nie stosowano filtrów językowych. Nie zdefiniowano punktów końcowych – co wg wnioskodawcy miało na celu odnalezienie informacji o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.

Ponadto autorzy przedłożonych analiz przeszukali strony internetowe Agencji zrzeszonych w INAHTA pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz.

W dniu 24 marca 2014 r. w AOTM powtórzono wyszukiwanie, wykonane przez wnioskodawcę. W wyniku, którego nie odnaleziono dodatkowych dowodów naukowych, nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy. Jednakże, mając na uwadze treść otrzymanej opinii [REDAKTOWANE] zdecydowano się opisać w poniższym raporcie publikację *Ghezzi 2009*, pierwotnie wykluczonej przez autorów przedłożonej AKL z powodu niewłaściwej populacji – badanie to zostało przeprowadzone w populacji dzieci, chorych na RRMS, poniżej 16 r.ż.. Badanie to zostało opisane w Rozdziale 3.3.2.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy efektywności klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Z uwagi na długoterminową ocenę skuteczności IFNB-1a i.m. (Avonex) do analizy klinicznej wnioskodawcy kwalifikowano badania oceniające dowolny preparat IFNB w 5-letnim lub dłuższym horyzoncie czasowym, w tym również badania jednoramienne.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego	-	Zdefiniowana w kryteriach włączenia do przeglądu populacja opisana jako "dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego" nie wyczerpuje pełnego opisu populacji przedstawionej w kryteriach włączenia do programu lekowego. Zgodnie z jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia IFNB w ramach programu lekowego kwalifikowani są chorzy: „od 12 roku życia”.
Interwencja	IFNB-1a i.m. (Avonex) 30 µg x/tydz. w okresie ≥ 5 lat	-	Zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym terapia IFNB-1a i.m. powinna trwać powyżej 5 lat.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo -brak leczenia lub zaprzestanie terapii po okresie krótszym niż 5 lat, • IFNB-1a s.c. 44 µg lub 22 µg 3x/tydz. (Rebif); • IFNB-1b 250 µg (Extavia, Betaferon). 	-	Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz opiniami ekspertów, oprócz interferonów oraz BSC potencjalnym komparatorem dla ocenianej interwencji jest octan glatirameru.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • rzuty SM, • progresja choroby, • poprawa w skali EDSS, • jakość życia, • zgon, • utrata z badania, • działania niepożądane. 	-	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub 	Badania: <ul style="list-style-type: none"> • dotyczące stosowania 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	bez zaślepienia, • badania nierandomizowane (obserwacyjne i eksperymentalne) z okresem obserwacji ≥ 5 lat.	analizowanych leków w populacji pacjentów z inną niż RRMS, •przeprowadzone w populacji azjatyckiej, •opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych, •będące opisami pojedynczych przypadków.	
Inne kryteria	• badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych.	-	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przedstawiona do weryfikacji Agencji analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczyła oceny skuteczności długoterminowej terapii IFNB, w tym IFNB-1a (drogi podania: s.c. oraz i.m.) oraz IFNB-1b (podanie podskórne s.c.). Ze względu na fakt, iż autorzy przedłożonej AKL nie odnaleźli, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, randomizowanych badań klinicznych, które spełniałyby kryteria włączenia do tejże analizy, jako dowody na skuteczność i bezpieczeństwo terapii zaprezentowali oni badania o najwyższym możliwym stopniu wiarygodności, w których czas obserwacji/interwencji obejmował horyzont 5 lat i więcej.

W związku z powyższym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono ostatecznie 20 badań klinicznych (opisanych w 26 publikacjach), w tym:

- 6 badań nierandomizowanych, oceniających skuteczność długoterminowej terapii IFNB względem braku terapii lub krótszym okresem leczenia immunomodulującego, takich jak:
 - ✓ badanie ASSURANCE – porównujące skuteczność podawania IFNB-1a i.m. grupie pacjentów, którzy w momencie włączenia do badania (tj. 15 lat po randomizacji do badania MSCRG) byli leczeni IFNB-1a i.m. – grupa IFNB(+) z grupą pacjentów, która w tym czasie nie otrzymywała leczenia IFNB-1a i.m. – grupa IFNB(-);
 - ✓ badanie prospektywne *Carmona 2008* – mające na celu określenie czynników prognostycznych pozytywnej odpowiedzi na leczenie IFNB-1b oraz jego wpływu na progresję choroby, u chorych na SM. Porównywano w nim grupę chorych leczonych IFNB-1b vs. historyczna grupa kontrolna (nie leczona IFNB);
 - ✓ badanie retrospektywne *Ebers 2009* – mające na celu ocenę stanu klinicznego chorych 16 lat po randomizacji do jednej z grup (IFNB-1b vs. PLC). Porównywano grupy chorych leczonych IFNB-1b <10% tego okresu czasu vs. 10-79% 16 lat vs. $\geq 80\%$ czasu od randomizacji;
 - ✓ badanie retrospektywne *Shirani 2012* – mające na celu określenie wpływu stosowania IFNB na progresję niesprawności u chorych z RRMS. Porównywano w nich grupę chorych leczonych IFN vs. chorzy na SM, nieleczeni IFN;
 - ✓ badanie *Trojano 2006* – mające na celu określenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby lub progresji u dużej grupy chorych, poddanych długookresowej terapii IFNB. Porównywano chorych leczonych >4 lat vs. tych leczonych <2 lat, oraz vs. leczonych 2-4 lat;
 - ✓ badanie prospektywne *Trojano 2007* – określające czas od I wizyty do uzyskania 4 i 6 pkt w skali EDSS oraz przejścia w postać SPMS. Porównywano pacjentów leczonych przez max. 7 lat różnymi preparatami IFNB vs. grupa chorych, nieprzyjmujących tego typu leczenia;
- 14 badań, opisujących skuteczność i bezpieczeństwo długoterminowego leczenia preparatami IFN-beta, niezależnie od drogi jego podania, w tym

- ✓1 badanie jednoramienne, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo podawania IFNB-1b przez 6 lat (*Bencsik 2006*);
- ✓2 badania obserwacyjne, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa podawania IFNB-1a i.m. vs. IFNB-1b s.c. a także w badaniu *Rio 2005 vs. IFNB-1a s.c.* (*Patti 2006, Rio 2005*);
- ✓1 badanie jednoramienne, w którym chorzy przez 2 lata przyjmowali IFNB-1a s.c. przez 2 lata, a przez następne 4 lata 76% z nich otrzymywali IFNB-1b s.c., zaś pozostali kontynuowali poprzednie leczenie (*Paolillo 2002*);
- ✓1 badanie, będące przedłużeniem badania randomizowanego, oceniające bezpieczeństwo i tolerancję stosowania u chorych z RRMS IFNB-1b (Betaseron) w 2 dawkach (*NCT00235989*);
- ✓2 badania, będące przedłużeniem badań randomizowanych, oceniające skuteczność IFNB-1a s.c. u chorych na SM (*Patti 2013* – pacjenci z RMMS, *PRISMS-8* – pacjenci z RRMS);
- ✓5 badań, mających na celu określenie długoterminowej skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying therapies, DMT), takich jak: IFNB-1a i.m./ s.c., IFNB-1b, w różnych dawkach, GA, u chorych na SM (*Khan 2012, Mezei 2012, Milanese 2005, Portaccio 2008, Tilbery 2006, Trojano 2005*);
- ✓1 badanie, porównujące odsetek utraty chorych z badania, stosujących długookresowo IFNB-1b, IFNB-1a s.c., IFNB-1a i.m. lub początkowo IFNB-1b a następnie IFNB-1a i.m., w okresie 5 lat obserwacji (*Ruggieri 2003*).

Ze względu na liczbę opisanych przez wnioskodawcę badań, w AWA zdecydowano się przedstawić szczegółowy opis jedynie takich badań, które w największym stopniu odpowiadały kryteriom włączenia do przeglądu, zdefiniowanych przez wnioskodawcę, a tym samym były zgodne z analizowanym problemem decyzyjnym. Otóż w przebiegu analizy weryfikacyjnej skupiono się na badaniach, przeprowadzonych głównie w populacji chorych na RRMS, leczonych tylko lub m.in. IFNB-1a w podaniu domięśniowym, w których okres prowadzenia leczenia przekraczał 5 lat, a wyniki były raportowane dla tego okresu czasu. W związku z powyższym w AWA opisano 5 badań: ASSURANCE (publikacja *Bermel 2010*), *Shirani 2012*, *Trojano 2006*, *Trojano 2007* oraz badanie *Patti 2006*. Wyniki pozostałych badań, włączonych do AKL wnioskodawcy, zostały przedstawione w postaci krótkiego podsumowania ogólnych wniosków, wynikających z uzyskanych w nich wyników, w podrozdziale: 3.3.2. *Wyniki analizy skuteczności*. Ponadto ze względu na przesłaną do AOTM opinię jednego z ekspertów praktyki klinicznej, w której to powoływał się on na badanie *Ghezzi 2009*, zdecydowano się na szersze opisanie charakterystyki oraz wyników tego badania, przeprowadzonego w populacji pediatrycznej. Należy tu podkreślić, iż wcześniejsza publikacja z tego badania (*Ghezzi 2005*) została wykluczona z AKL wnioskodawcy właśnie ze względu na niewłaściwą populację. Natomiast wyniki pochodzące z publikacji *Ghezzi 2009* zostały przedstawione przez wnioskodawcę w uzupełnieniu nadesłanym do AOTM, w odpowiedzi na pismo MZ dotyczące niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań określonych w Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań.

Komentarz Analityków AOTM:

Przeprowadzony w AKL wnioskodawcy przegląd systematyczny (PS), zgodnie z opisanymi kryteriami włączenia i wykluczenia, został wykonany z pominięciem populacji pediatrycznej (zastosowano kryterium „dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM”), tym czasem zaś w świetle treści uzgodnionego projektu programu lekowego, do leczenia kwalifikowani będą chorzy od 12 r.ż.. Zostało to wskazane jako niespełnienie **§ 4. ust. 2 pkt 1 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 poz. 388). W odpowiedzi na powyższe, pismem z dnia 9 kwietnia 2014 r., wnioskodawca stwierdził, cytując ChPL preparatu Avonex, iż: „Zgodnie z 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. (...) W ChPL brak zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej oznacza, że stosowanie preparatu Avonex w grupie nastolatków wykracza poza wskazania rejestracyjne. Analiza kliniczna została zatem ukierunkowana na populację zgodną z zapisami programu lekowego, z uwzględnieniem dodatkowych ograniczeń wynikających z zapisów ChPL dla preparatu Avonex (...)” Podkreślono ponadto, iż „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 u osób, które zyskują status osób dorosłych, a więc zgodnych z zapisami ChPL.” Ponadto przedstawiono wyniki 12 badań (w tym opisane w AWA badanie Ghezzi 2009), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo różnych preparatów IFNB w populacji pediatrycznej. Jednakże w żadnym z tych badań nie przedstawiono wyników, odnoszących się tylko do skuteczności IFNB, stosowanego przez ponad 5 lat. W świetle powyższego uzasadnienia oraz przedstawienia wyników dodatkowego przeszukiwania baz informacji medycznej dla populacji pediatrycznej, w ocenie Agencji PS wnioskodawcy został wykonany prawidłowo w odniesieniu do założonego kryterium populacji docelowej.

W poniższej tabeli zawarto szczegółową charakterystykę badań, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, które jednocześnie uwzględniono w AWA. Szczegółowe wyniki oraz opis pozostałych, włączonych przez wnioskodawcę, badań znajduje się w AKL.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Uwagi
<p>ASSURANCE* (publikacja <i>Bermel 2010</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec</p>	<p>wieloośrodkowe (USA) CT, 15 letni <i>follow-up</i> badania MSCRG IFNB-1a i.m. vs PLC AOTM IIIB NOS 9/9</p>	<p>•pacjenci, którzy ukończyli badanie RCT MSCRG (104 tyg.) bez względu na aktualnie stosowane leczenie i pierwotną randomizację; •średni czas trwania choroby w latach(SD) przy włączeniu do badania: - IFNB1a (+): 6,6 (5,9); -IFNB1a (-): 5,7 (4,6); •średni wyn k w skali EDSS (SD) w momencie włączenia do badania: -IFNB(+): 2,1 (0,77); -IFNB(-): 2,4 (0,85). <u>Liczebność grup:</u> n= IFNB-1a (+): 56 n= IFNB-1a (-): 66</p>	<p>•IFNB-1a i.m. (Avonex) dawkowanie: 30 µg 1x/tydz. •mediana czas leczenia IFNB-1a i.m. w ciągu 15 latach, IFNB1a (+): 13,3 roku IFNB1a (-): 6 lat</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Średni wyn k EDSS, zmiana wyniku w skali EDSS, odsetek pacjentów z wynikiem EDSS ≥ 4, ≥6 i ≥ 7, odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby (brak progresji definiowany jako zmiana wyniku EDSS o mniej niż 1 pkt) <u>Drugorzędowe:</u> zgony, jakość życia (w skali SF-36, VAS), odsetek pacjentów niezależnych od pomocy osób trzecich, progresja choroby na podstawie zwiększenia wyniku EDSS o <1, <2 i <3 pkt.</p>	<p>Populacja pacjentów w badaniu była pełnoletnia w momencie włączenia do RCT MSCRG. Porównywane grupy różniły się istotnie statystycznie pod względem wyjściowego wyniku w skali EDSS, który był niższy w grupie lezonej dłużej. Pod względem pozostałych cech (wiek, płeć, czas trwania choroby) obie grupy nie różniły się.</p>
<p>Shirani 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Canadian Institutes of Health Research, National Multiple Sclerosis Society</i></p>	<p>wieloośrodkowe (Kanada) retrospektywne badanie kohortowe z prospektywną analizą danych AOTM IIID NOS 7/9</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> potwierdzona RRMS wg kryteriów Posera i McDonald, wiek ≥ 18 lat, EDSS ≤ 6,0 pkt. <u>Liczebność grup:</u> ^IFNB(+): 868 R* IFNB(-): n=829 H** IFNB(-): n=959 ^pacjenci przyjmujący IFNB * retrospektywna grupa kontrolna; ** historyczna grupa kontrolna</p>	<p>• IFNB-1a i.m. (Avonex) dawkowanie: 30 µg, 1x/tydz. • Betaseron dawkowanie: 250 µg, co drugi dzień (s.c.) • IFNB-1a (s.c.) (Rebif) dawkowanie: 22 lub 44 µg 3x/tydz. (s.c.)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> czas do uzyskania wyniku EDSS 6 pkt; <u>Drugorzędowy:</u> : •czas do uzyskania wyniku EDSS 4 pkt, •odsetek pacjentów z EDSS 6 pkt, •odsetek pacjentów z EDSS 4 pkt.</p>	<p>Wszystkie stosowane produkty IFNB potraktowano jako jedną terapeutyczną klasę leków; zmiana preparatu nie była traktowana jako przerwanie leczenia.</p>
<p>Trojano 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Italian University and Research Ministry, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla</i></p>	<p>dwuośrodkowe (Włochy) prospektywne CT AOTM IIIB NOS 7/9</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> potwierdzona RRMS wg kryteriów Posera oraz McDonald; <u>Liczebność grup:</u> IFNB(+): n=1031 IFNB(-): n=401</p>	<p>• IFNB-1a i.m. (Avonex) dawkowanie: 30 µg 1x/tydz. • IFNB-1b (Betaferon) dawkowanie: 250 µg 3x/tydz. (s.c.) • IFNB-1a (s.c.) dawkowanie: 22 lub 44 µg 3x/tydz.</p>	<p>• odsetek pacjentów z wyn kiem EDSS ≥ 4 i 6 pkt, •odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby do SPMS, • czas od pierwszej wizyty do stwierdzenia EDSS ≥ 4 pkt • EDSS ≥ 6 pkt, • czas od pierwszej wizyty do progresji choroby do SPMS.</p>	
<p>Trojano 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Fondazione Italiana Sclerosi Multipla</i></p>	<p>wieloośrodkowe (Włochy) badanie obserwacyjne AOTM IVC Sutcliffe 9/9</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> klinicznie zdefiniowane MS, terapia IFNB przez min. 1 rok, pełna historia przebiegu choroby <u>Liczebność grup:</u> IFNB ≤ 2 lat: n=408</p>	<p>• IFNB-1a i.m. (Avonex) dawkowanie: 30 µg 1x/tydz. • IFNB-1b (Betaferon) dawkowanie: 8 MIU co drugi dzień (s.c.) • IFNB-1a s.c. (Rebif)</p>	<p>•odsetek pacjentów, u których zwiększyła się średnia roczna liczba rzutów, •progresja choroby.</p>	<p>Do badania włączono 202 (9,7%) pacjentów z SPMS.</p>

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencje	Punkty końcowe	Uwagi
		IFNB 2-4 lat: n=817 IFNB ≥ 4 lat: n=865	dawkowanie: 22 µg 3x/tydz. • IFNB-1a s.c. (Rebif) dawkowanie: 44 µg 3x/tydz.		
Patti 2006 <u>Źródło finansowania:</u> brak	wieloośrodkowe (2 ośrodki Włochy) badanie obserwacyjne, z konsekwentnym włączaniem do grup porównujące długoterminową skuteczności i bezpieczeństwa IFNB- 1a i.m. z IFNB-1b. część retrospektywna: (3 lata) część prospektywna: 4- 6 lat AOTM: IIIB NOS: 8/9	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z potwierdzoną RRMS wg kryteriów Posera <u>Liczebność grup (rok1, 2-4,5-6):</u> grupa A IFNB-1a i.m.: n= 62/56/53 grupa B IFNB-1b: n= 64/58/54	• IFNB-1a i.m. (Avonex) dawkowanie: 30 µg 1x/tydz. • IFNB-1b (Betaferon) dawkowanie: 250 µg 3x/tydz. (s.c.) • okres interwencji: 6 lat	•średnia roczna liczba rzutów, •zmiana średniej rocznej liczby rzutów, •odsetek pacjentów wolnych od rzutów, •czas do wystąpienia pierwszego rzutu, •średni wynik w skali EDSS, odsetek pacjentów z progresją do SPMS, •odsetek pacjentów z progresją choroby, •utrata pacjentów z badania, działania niepożądane, wyniki badania MRI;	Grupy były porównywalne pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby, wieku w momencie diagnozy, średniej rocznej liczby rzutów oraz nasilenia niepełnosprawności w skali EDSS.
Badanie wskazane przez eksperta klinicznego					
ITEMS (publikacja Ghezzi 2009) <u>Źródło finansowania:</u> brak	wieloośrodkowe 3 ramienne badanie, prospektywne kohortowe brak informacji o liczbie osób utraconych z obserwacji NOS: 7/9 AOM: IIIB	<u>Kryteria włączenia:</u> SM zdiagnozowane w oparciu o kryteria McDonald'a; postać przebiegająca z rzutami wg podziału klinicznego choroby Lublin'a; diagnoza oraz leczenie immunomodulujące przed 16 rokiem życia. <u>Kryteria wykluczenia:</u> dane pacjentów, u których leczenie oraz okres obserwacji był krótszy niż 4 miesiące co uniemożliwiło ocenę rocznego wskaźnika rzutów (ARR). <u>Liczebność grup:</u> •IFNB-1a i.m n = 16 (okres interwencji 5,9 lat) •IFNB-1b/ IFNB-1a (s.c.) n= 14 •GA (s.c.) n= 9	•IFNB-1a i.m. dawkowanie: 30 µg/tydzień ; •IFNB-1b (s.c) dawkowanie: 250 µg / IFNB-1a (s.c.) dawkowanie: 22 µg/3xtydzień; •GA (s.c.) dawkowanie: 20 mg/dzień; •leczenie IFNB rozpoczynano od ½ , ¼ dawki, pełne dawkowanie stosowano zwykle po 1-2 miesiącach	•roczny wskaźnik rzutów**; •ocena niepełnosprawności w skali EDSS (brak definicji);	

*akronim badania ASSURANCE – Avonex FiFASSESSment of Drug Utilization, EaRly TreAtmeNt, and Clinical OutcomEs; **rzut choroby definiowano jako wystąpienie nowych objawów choroby utrzymujące się powyżej 24h, potwierdzony nowymi zmianami w OUN u pacjentów wcześniej bez zmian lub ostre pogorszenie istniejących objawów chorobowych utrzymujące się powyżej 24h i powodujące wzrost o ≥ 1 pkt EDSS w skali Kurtz

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W czasie przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań randomizowanych z 5-letnim lub dłuższym okresem obserwacji. Dlatego też AKL wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o badania nierandomizowane, obserwacyjne, w których horyzont obserwacji wahał się od 5 do 16 lat.

W AWA przedstawiono szczegółowe wyniki 5 badań, z czego w 3 badaniach oceniano skuteczność długoterminowego podawania IFNB w porównaniu do równoczesnej grupy kontrolnej (*Trojano 2006*, *Trojano 2007*, *Patti 2006* – w którym porównywano IFNB-1a i.m. z IFNB-1b), zaś w 1 badaniu (*Shirani 2012*) uwzględniono 2 grupy kontrolne – równoczesną oraz historyczną. Natomiast w badaniu ASSURANCE przedstawiono wyniki uzyskane dla pacjentów, uczestniczących w pierwotnym badaniu RCT (MSCRG), u których ocenę efektów zdrowotnych przeprowadzono po kilkunastu latach od rozpoczęcia leczenia. Powyższe badanie RCT miało na celu porównanie IFNB-1a i.m. z placebo. Po 15 latach od pierwotnej randomizacji przeprowadzono porównanie efektów zdrowotnych w grupie leczonej IFNB-1a w chwili wykonywania analizy (grupa IFNB+) z grupą kontrolną, która w tym czasie nie stosowała IFNB-1a (IFNB-). W grupie IFNB(+) średni czas leczenia IFNB-1a wynosił 12,1 roku, natomiast w grupie kontrolnej 6,4 roku.

Badanie *Shirani 2012* jest zaś badaniem retrospektywnym, opartym na prospektywnie zbieranych danych. Porównywano w nim grupę chorych przyjmujących IFNB z równoczesną oraz historyczną grupą kontrolną nie stosującą IFNB. Mediana okresu obserwacji w grupie badanej wynosiła 5,1 roku, w równoczesnej grupie kontrolnej 4 lata, natomiast w historycznej grupie kontrolnej 10,8 roku. Należy zauważyć, iż chorzy z grupy badanej charakteryzowali się krótszym czasem trwania choroby oraz nieco wyższym wynikiem w skali EDSS w porównaniu z obiema grupami kontrolnymi, jednak różnice te zostały uznane przez autorów badania za niewielkie i nieistotne klinicznie.

Natomiast badanie *Trojano 2006* było wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym, w którym oceniano ryzyko wystąpienia rzutu lub progresji choroby u pacjentów z włoskiego rejestru chorych na SM, którzy otrzymywali długookresowe leczenie IFNB. Chorych podzielono na 3 grupy – w zależności od czasu przyjmowania leczenia IFNB: powyżej 4 lat (grupa IFNB>4 lat, średni okres leczenia 5,3 roku), grupę pacjentów leczonych do 2 lat (grupa IFNB<2 lat) oraz przez okres od 2 do 4 lat (grupa IFNB2–4 lat). Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w charakterystyce wyjściowej populacji w odniesieniu do średniego wyniku w skali EDSS oraz średniej rocznej liczny rzutów oraz czasu trwania choroby.

Również badanie *Trojano 2007* zostało zaprojektowane na podstawie tego samego włoskiego rejestru pacjentów. Porównywano w nim pacjentów leczonych, jednym z trzech preparatów IFNB, przez maksymalnie 7 lat, względem grupy chorych, którym nie podawano IFNB, ze względu na przeciwwskazania do jego stosowania (planowana ciąża, choroby współistniejące), działania niepożądane, brak zgody na stosowanie IFNB lub łagodną postać choroby (brak rzutów w trakcie ostatnich 2 lat oraz EDSS < 3,0). Powyższy sposób zaprojektowania badania, wiązał się z wystąpieniem istotnych różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do: wieku w chwili diagnozy, czasu trwania choroby, wyjściowego wyniku EDSS, oraz średniej liczby rzutów w trakcie ostatniego roku.

W badaniu *Patti 2006* porównano skuteczność IFNB-1a z IFNB-1b. Maksymalny czas stosowania interwencji wyniósł 6 lat i dlatego punktu czasowego zostały przedstawione wyniki.

Badania włączone do AKL wnioskodawcy zostały ocenione w skali NOS (w przypadku badań z grupą kontrolną) oraz w skali Sutcliffe (w przypadku oceny jednoramiennych badań obserwacyjnych).

Najwyższą ocenę otrzymało badanie ASSURANCE: 9/9 w skali NOS, oraz *Patti 2006*: 8/9 w skali NOS (ocenę obniżono za nieuwzględnienie dodatkowego czynnika umożliwiającego określenie porównywalności charakterystyki pacjentów w grupie badanej i kontrolnej). Natomiast badania: *Shirani 2012* i *Trojano 2007*, zostały ocenione na 7/9 punktów w skali NOS (oceny w obu badaniach obniżono za: nieuwzględnienie dodatkowego czynnika umożliwiającego określenie porównywalności charakterystyki pacjentów w grupie badanej i kontrolnej oraz za nieokreślenie lub niepełne opisanie poprawności obserwacji kohort, czyli odsetka chorych, utraconych z obserwacji, przyczyn ich utraty oraz ich dalszych losów), zaś badanie *Trojano 2006*, na 7/8 punktów w skali Sutcliffe (ocenę obniżono za brak stwierdzenia, iż rekrutacja została przeprowadzona w sposób konsekwentny).

Jakość ww. badań pozwala na wnioskowanie o skuteczności terapii IFNB w horyzoncie powyżej 6 lat, jednakże należy mieć na uwadze, iż jedynie w 2 badaniach (ASSURANCE i *Patti 2006*) chorzy w jednej z grup otrzymywali tylko IFNB-1a w podaniu domięśniowym, a ich wyniki były podawane oddzielnie dla tej grupy, natomiast w pozostałych z opisanych w AKL wnioskodawcy, badaniach, chorzy otrzymujący długookresowe leczenie interferonem, byli leczeni różnymi preparatami IFNB, co może ograniczać wiarygodność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie długookresowego podawania

wnioskowanego leku. Należy jednakże podkreślić, iż obecnie brak jest dowodów na występowanie istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy poszczególnymi preparatami IFNB, dlatego też nieróżnicowanie preparatów interferonów beta, ze względu na ich drogę podania oraz tym, jest zgodne z nadesłanymi do AOTM stanowiskami ekspertów klinicznych, oraz z zapisami odnalezionych rekomendacji klinicznych. Ponadto dodatkowym ograniczeniem, przeprowadzonego przez autorów AKL, wnioskania, jest fakt, iż włączone do analizy klinicznej badania charakteryzują się różną jakością, obniżoną m.in.: nie podaniem pełnej informacji o utracie pacjentów z obserwacji oraz znaczącymi różnicami pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do charakterystyki włączonej populacji.

Komentarz AOTM do analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę

Przedłożone przez wnioskodawcę raporty HTA: problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna miały na celu przedstawienie dostępnych dowodów dotyczących długoterminowej (wg. deklaracji ≥ 5 lat) skuteczności i bezpieczeństwa terapii interferonami beta. W ramach niniejszych analiz przedstawiono także porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IFNB-1a i.m. (Avonex) z pozostałymi preparatami IFNB stosowanymi jako leki modyfikujące przebieg MS.

Podstawą powyższej analizy były badania obserwacyjne, bez grupy kontrolnej o zbliżonym, horyzoncie czasowym. Należy podkreślić, iż ilość dostępnych danych mierzona liczbą pacjentów była odwrotnie proporcjonalna do czasu trwania badania, a wyniki mogą być obciążone błędem systematycznym związanym z niekompletnością obserwacji. W rezultacie nie można potwierdzić przewagi terapii IFNB-1a stosowanym i.m. vs s.c. lub vs IFNB-1b. Powyższe stwierdzenie nawiązuje także do aktualnych rekomendacji klinicznych, które nie wskazują określonego rodzaju terapii w I linii RRMS, a jedynie wymieniają leki, które mogą być stosowane, tak długo jak utrzymywana jest skuteczność kliniczna mierzona redukcją rocznej liczby rzutów oraz zahamowaniem postępującej niepełnosprawności (w ocenie skali EDSS).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jedynie jakościową syntezę wyników. Wnioskodawca odstąpił natomiast od przeprowadzenia syntezy ilościowej (metaanalizy), ze względu na zidentyfikowaną znaczącą heterogeniczność pomiędzy włączonymi badaniami (w odniesieniu do różnic w charakterystyce początkowej populacji w zakresie: długości trwania choroby, wieku pacjentów, liczby rzutów choroby w ostatnim roku, wyjściowego wyniku w skali EDSS, dawki oraz okresu obserwacji oraz różnic w jakości poszczególnych badań – opisie utraty chorych, odpowiednio długiego okresu obserwacji, czy też różnic w protokołach poszczególnych badań – włączano zarówno badania jedno- jak i wieloramienne, jak również różnic w definicjach punktów końcowych). O ile było to możliwe przeprowadzono analizę wyników w grupach lub subpopulacjach.

Do ograniczeń, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa, Wnioskodawca zaliczył następujące punkty:

- „nie odnaleziono badań z randomizacją dla 5-letniego horyzontu czasowego, dlatego wnioskowanie zostało przeprowadzone na podstawie wyników badań obserwacyjnych,
- w większości badań porównywane grupy różniły się pod względem rozłożenia czynników zakłócających,
- brak możliwości przeprowadzenia kumulacji ilościowej, gdyż włączone badania cechowały się znacznym stopniem niejednorodności w zakresie metodyki (badania retrospektywne i prospektywne, grupy kontrolne jednoczesowe, historyczne lub zdefiniowane post hoc), długości okresu obserwacji, charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych, oraz różnym sposobem prezentacji wyników dla tego samego punktu końcowego (zmian, wartość końcowa, odsetek pacjentów z daną wartością itd.),
- w wielu badaniach wyniki raportowano w sposób niepełny (brak przedziałów ufności, brak miary rozrzutu), co uniemożliwiało niejednokrotnie ocenę różnic w sile interwencji, a także typową ocenę w skali GRADE (dla każdego punktu z osobna),
- część włączonych do analizy badań to próby jednoramienne, niepozwalające na bezpośrednie porównywanie poszczególnych interwencji.”

Powyższe oraz brak przedziałów ufności dla większości punktów końcowych uniemożliwiało również ocenę siły dowodów naukowych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność długoterminowej terapii IFNB powyżej 60 miesięcy w populacji pacjentów dorosłych

Wyniki dotyczące skuteczności terapii IFNB powyżej 60 miesięcy zestawiono w poniższych tabelach. Wyniki dla których osiągnięto znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami zostały **wyboldowane i podkreślone**.

Rzuty choroby

Tabela 15 Średnia roczna liczba rzutów choroby przypadająca na pacjenta

Badanie		Trojano 2006			Patti 2006	
		IFNB>4 lat N=408	IFNB 2-4 lata N=817	IFNB<2 lata N=865	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB-1b s.c. N=64
Punkt końcowy						
Średnia roczna liczba rzutów	n(%)	69 (17)	134 (16)	95 (11)	bd	bd
	wartość początkowa	bd			1,31	1,31
	wartość końcowa	bd			0,32	0,41
Redukcja ryzyka wystąpienia rzutu choroby*, HR (95%CI) [%]/ zmiana [pkt]		81 (73;86), p<0.001	38 (18;52), p<0.001	nd	0,99**, p<0,0001	0,9*, p<0,0001
Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu***		bd			17,17	13,43

* redukcja ryzyka wystąpienia rzutu choroby w grupie pacjentów leczonych IFNB przez ponad 4 lata oraz w grupie chorych leczonych przez 2–4 lata vs. grupa chorych, leczona IFNB poniżej 2 lat.

** w badaniu Patti 2006, podano zmianę średniej rocznej wartości rzutów względem wartości początkowej.

*** w pracy źródłowej nie podano okresu obserwacji dla, którego podano wartość obserwacji, założono iż jest horyzont badania tj. 6 lat

W badaniu Trojano 2006 oceniano średnią roczną liczbę rzutów. Wykazano w nim, iż w grupie chorych leczonych IFNB przez dłużej niż 4 lata zwiększenie średniej rocznej liczby rzutów wystąpiło u 69 (17%) chorych, w grupie leczonej przez 2-4 lat u 134 (16%) chorych, zaś u pacjentów leczonych mniej niż 2 lata u 95 (11%) chorych. Po dostosowaniu powyższych wyników do zmiennych zakłócających, stwierdzono istotną statystycznie redukcja ryzyka wystąpienia rzutu w grupie leczonej przez 2–4 lata oraz w grupie leczonej ponad 4 lata vs. grupa leczona poniżej 2 lat. Redukcja ryzyka wyniosła odpowiednio: 38% (95%CI: 18%; 52%), oraz 81% (95%CI: 73%; 86%), $p < 0,001$.

W badaniu Patti 2006 raportowano średnią roczną liczbę rzutów w postaci zmiany punktowej. Stosowanie IFNB-1a/IFNB-1b wiązało się ze znamiennej statystycznie redukcją średniej liczby rzutów w porównaniu z okresem z przed terapii. Natomiast mediana do wystąpienia rzutu u pacjentów leczonych IFNB-1a i.m. była niewiele dłuższa niż w grupie IFNB-1b, różnica pomiędzy grupami nie była znamiennej statystycznie.

Ocena stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS

Tabela 16. Wyniki skuteczności długoterminowej terapii IFNB w odniesieniu do oceny stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (w tym tylko IFNB-1a i.m – badanie ASSURANCE)

Badanie		ASSURANCE ^a			Shirani 2012 ^b			Trojano 2007 ^c		Patti 2006 [*]	
		IFNB(+) N=56	IFNB(-) N=66	p	IFNB(+) N=840	R IFNB(-) N=795	H IFNB(-) N=909	IFNB(+) N=110 3	IFNB(-) N=401	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB-1b s.c. N=64
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS (średnie)	Wartość końcowa	4,4	5,7	0,011	bd					3,22 (1,47)	3,34 (1,47)
	Zmiana względem wartości początkowej	2,3	3,3	0,011	bd					1,01 (1,35)	0,97 (1,47)
Odsetek pacjentów	4 pkt	64	83	0,062	18,6	8,6	29,5	20,5	27,8	bd	

Badanie		ASSURANCE ^a			Shirani 2012 ^b			Trojano 2007 ^c		Patti 2006 [*]	
Punkt końcowy		IFNB(+) N=56	IFNB(-) N=66	p	IFNB(+) N=840	R IFNB(-) N=795	H IFNB(-) N=909	IFNB(+) N=1103	IFNB(-) N=401	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB-1b s.c. N=64
ze stopniem niepełnosprawności, określonym wg skali EDSS [%]	6 pkt	<u>32</u>	<u>62</u>	<u>0,007</u>	10,8	5,3	23,1	7,7	12,4	bd	
	7 pkt	<u>9</u>	<u>33</u>	<u>0,008</u>	bd						
Odsetek pacjentów ze stabilnym stopniem niepełnosprawności wg skali EDSS ^{***} [%]	przyrost EDSS [^] < 1 pkt	26,8	16,7	0,326	bd						
	przyrost EDSS [^] < 2 pkt	35,7	19,7	0,114	bd						
	przyrost EDSS [^] < 3 pkt	<u>51,8</u>	<u>27,3</u>	<u>0,006</u>	bd						

^a w badaniu ASSURANCE grupa IFNB(+) to: pacjenci leczeni IFNB-1a i.m. przez 12,1 roku, zaś grupa IFNB(-) to: pacjenci leczeni IFNB-1a i.m. przez 6,4 roku;

^b w badaniu Shirani 2012 grupa IFNB(+) to: pacjenci leczeni IFNB; grupa R IFNB(-) to: pacjenci nieleczeni, równoczesna grupa kontrolna; zaś grupa H IFNB(-) to: pacjenci nieleczeni, historyczna grupa kontrolna

^c w badaniu Trojano 2007 grupa IFNB(+) to: pacjenci leczeni IFNB, zaś grupa IFNB(-) to: pacjenci nieleczeni

^{***} od momentu włączenia do badania MSCRG;

[^] powyżej wartości bazowej;

^{*} podano średnie (SD)

W badaniu ASSURANCE (publikacja *Bermei 2010*) w grupie IFNB(+) vs IFNB(-) zaobserwowano istotnie statystycznie (IS) mniejsze pogorszenie stanu sprawności wg EDSS. Wykazano bowiem w grupie chorych leczonych IFNB-1a i.m. vs. grupa nieleczona niższy średni końcowy wynik EDSS (4,4 punkty vs. 5,7 punktu) oraz niższą średnią zmianę wyniku w skali EDSS w porównaniu z początkiem obserwacji, co świadczy o zahamowaniu postępującej niesprawności (2,3 vs. 3,3 punktu). W grupie przyjmującej obecnie IFNB pogorszenie stanu sprawności pacjenta o co najmniej 3 pkt w skali EDSS odnotowano u istotnie statystycznie (p=0,006) mniejszego odsetka pacjentów w grupie IFNB(+) w porównaniu z grupą IFNB(-) (48,2% vs 72,7%), natomiast dla odsetka pacjentów z pogorszeniem o co najmniej 2 pkt w skali EDSS, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (64,3% vs 80,3%).

W badaniu Shirani 2012 wykazano, iż odsetek chorych z EDSS równym 4 pkt wyniósł 18,6% w grupie leczonej IFNB względem 8,6% i 29,5% względem kolejno równoczesnej grupy kontrolnej, nieprzyjmującej IFNB i historycznej grupy kontrolnej. Natomiast stopniem niepełnosprawności, określonym jako 6,0 pkt w skali EDSS, charakteryzowało się odpowiednio 10,8%, 5,3% oraz 23,1% pacjentów z każdej z grup.

Również w badaniu Trojano 2007, wykazano, iż odsetek chorych, ze stopniem niepełnosprawności określonym na 4 pkt w skali EDSS, wyniósł 20,5% w grupie leczonej IFNB względem 27,8% w grupie nieleczonej, zaś odsetek pacjentów z EDSS równym 6,0 pkt wyniósł odpowiednio 7,7% oraz 12,4%.

Natomiast w badaniu Patti 2006 średnia zmiana wyniku w skali EDSS w horyzoncie obserwacji (6 lat) wyniosła ok. 1 pkt u pacjentów leczonych IFNB-1a i.m. i była porównywalna ze zmianą w grupie pacjentów leczonych IFNB-1b.

Progresja choroby (PD) i przejście choroby w postać SPMS

Tabela 17 Wyniki skuteczności długoterminowej terapii IFNB w odniesieniu do progresji choroby

Badanie		ASSURANCE ^a			Trojano 2006 ^b			Patti 2006	
Punkt końcowy		IFNB(+) N=56	IFNB(-) N=66	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB 2-4 lata N=817	IFNB<2 lat N=865	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB-1b s.c. N=64
Odsetek pacjentów wolnych od PD [%]	przyrost EDSS < 1pkt	26,8	16,7	0,326	bd	bd	bd	7,5	7,4
Odsetek pacjentów z PD ^{**} , n(%)		bd	bd	bd	100 (24,5)	190 (23,3)	132 (15,2)	38,46	36,36

Badanie	ASSURANCE ^a			Trojano 2006 ^b			Patti 2006	
	IFNB(+) N=56	IFNB(-) N=66	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB 2-4 lata N=817	IFNB<2 lat N=865	IFNB-1a i.m. N=62	IFNB-1b s.c. N=64
Punkt końcowy								
Redukcja ryzyka wystąpienia progresji niepełnosprawności*, HR (95%CI) [%]	bd	bd	bd	<u>77</u> <u>(70;83)</u> <u>p<0,001</u>	<u>22 (2;38)</u> <u>p<0,05</u>	nd	bd	bd

^a w badaniu ASSURANCE grupa IFNB(+) to: pacjenci leczeni IFNB-1a i.m. przez 12,1 roku, zaś grupa IFNB(-) to: pacjenci leczeni IFNB-1a i.m. przez 6,4 roku;

^b w badaniu Trojano 2006 grupa IFNB>4 lat to: pacjenci leczeni IFNB powyżej 4 lat, grupa IFNB 2-4 lata to: pacjenci leczeni IFNB od 2 do 4 lat, zaś grupa IFNB<2 lat to: pacjenci leczeni IFNB poniżej 2 lat.

* redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby w grupie pacjentów leczonych IFNB przez ponad 4 lata oraz w grupie chorych leczonych przez 2–4 lata vs. grupa chorych, leczona IFNB poniżej 2 lat.

** w badaniu Patti 2006 progresję choroby definiowano, jako wzrost EDSS ≥ 1 pkt

Jedynie w badaniu ASSURANCE progresję choroby, oceniano jako odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby, zdefiniowany jako zmiana wyniku w skali EDSS o mniej niż 1 pkt. Wykazano w nim, iż stosowanie IFNB-1a i.m. przez średnio 12,1 roku zapobiega progresji choroby u 26,8% pacjentów w porównaniu z 16,7% pacjentów, którzy byli leczeni przez średnio 6,4 roku. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Natomiast w badaniu Trojano 2006 przedstawiono odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby, oraz, po dostosowaniu do zmiennych towarzyszących, obliczono redukcję ryzyka wystąpienia progresji dla grupy chorych, leczonych IFNB przez ponad 4 lata oraz przez 2-4 lat względem grupy pacjentów, otrzymujących leczenie przez mniej niż 2 lata. Wyniosły one kolejno: 77% (95%CI: 70;83), $p<0,001$ i 22% (95%CI: 2; 38), $p<0,05$, a różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie.

Ponadto w badaniu Trojano 2007 wykazano, iż czas od pierwszej wizyty do momentu przejścia choroby w postać SPMS był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej IFNB przez średni okres czasu 5,7 roku w porównaniu do grupy nieleczonej, (HR = 0,38 (95%CI: 0,24; 0,58), $p < 0,0001$).

W badaniu Patti 2006 raportowano odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby. Wyniósł on 61,5% w grupie pacjentów otrzymujących IFNB-1a i.m. i był zbliżony do odsetka pacjentów z grupy IFNB-1b wynoszący 63,64%, natomiast progresję obserwowano odpowiednio u 38,4 i 36% pacjentów.

Jakość życia

Tabela 18. Wyniki skuteczności długoterminowej terapii IFNB w odniesieniu do jakości życia na podstawie badania ASSURANCE^a

Punkt końcowy		IFNB(+) N=56	IFNB(-) N=66	p	
Jakość życia	SF-36 PCS [^]	<u>39,3</u>	<u>31</u>	<u>0,0001</u>	
	SF-36 PCS zdrowie fizyczne	<u>53,0</u>	<u>27,7</u>	<u>p < 0,001</u>	
	SF-36 PCS zdrowie fizyczne	ograniczenia związanych ze zdrowiem fizycznym	<u>46,0</u>	<u>27,8</u>	<u>p < 0,05</u>
		zdrowie ogólne	<u>64,0</u>	<u>51,4</u>	<u>p < 0,05</u>
		aktywność towarzyska	<u>83,9</u>	<u>27,8</u>	<u>p < 0,05</u>
VAS [#]		<u>3,0</u>	<u>9,0</u>	<u>0,002</u>	

^a w badaniu ASSURANCE grupa IFNB(+) to: pacjenci leczeni IFNB-1a i.m. przez 12,1 roku, zaś grupa IFNB(-) to: pacjenci leczeni IFNB-1a i.m. przez 6,4 roku;

* ocena stopnia niezależności od pomocy osób trzecich – mediana;

[^] ang. SF-36 physical component summary (PCS) – wyniki dla powyższego punktu wyekstrahowane z badania przez analityka AOTM;

[#] skala analogowa VAS (ang. Visual Analog Scale) służy do wzrokowej oceny stanu zdrowia, aktywności choroby. Interpretacja wyniku: im wyższa wartość uzyskana na skali VAS tym gorszy wynik zdrowotny.

W badaniu ASSURANCE lepszą jakość życia wg kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 oraz niższy stopień zależności od pomocy osób trzecich wg skali VAS obserwowano u chorych stosujących obecnie IFNB-1a i.m. Ponadto wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów stosujących IFNB-1a

i.m. odnośnie komponenty kwestionariusza SF-36, dotyczącej: zdrowia fizycznego (53,0 vs 27,7; $p < 0,001$), ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym (46,0 vs 27,8; $p < 0,05$), ogólnej percepcji zdrowia (64,0 vs 51,4; $p < 0,05$) oraz aktywności towarzyskiej (83,9 vs 68,0; $p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic odnośnie do pozostałych obszarów (witalność, stan emocjonalny, zdrowie psychiczne, ból fizyczny).

Podsumowanie wniosków z pozostałych badań, włączonych przez wnioskodawcę do AKL

Na podstawie 2 z 6 badań, których nie opisano w AWA, oceniających skuteczność długoterminowego podawania IFNB, w porównaniu do jego krótszego stosowania (1 badania) lub braku leczenia (1 badania), w analizie klinicznej wnioskodawcy wykazano, iż podawanie IFNB przez dłuższy okres czasu vs. krótsza terapia IFNB lub brak terapii IFNB, wiąże się ze:

- zmniejszeniem stopnia niepełnosprawności, ocenianego w skali EDSS;
- redukcją odsetka chorych z wynikiem w skali EDSS ≥ 6 pkt;
- wydłużeniem się czasu do progresji choroby.

Ponadto w tej grupie wykazano również wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego rzutu SM – różnica nieistotna statystycznie. Należy podkreślić, iż dłuższe stosowanie IFNB miało jednocześnie dobry profil bezpieczeństwa, a w grupie chorych, dłużej przyjmujących IFNB, częściej raportowano jedynie dolegliwości w miejscu podania leku.

Natomiast na podstawie 13 z 14 badań, nieopisanych powyżej w AWA, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych preparatów IFNB między sobą oraz względem wartości wyjściowych, wykazano, iż:

- brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami IFNB w odniesieniu do: średniej rocznej liczby rzutów, średniej redukcji liczby rzutów, odsetka pacjentów wolnych od rzutu, odsetka pacjentów z progresją, odsetka pacjentów z SPMS;
- w grupie chorych, przyjmujących IFNB-1a i.m., średnia zmiana wyniku w skali EDSS w okresie obserwacji > 6 lat była niższa względem wartości uzyskanej w grupie pacjentów, stosujących IFNB-1b ($p=0,003$, różnica pomiędzy grupami znamionna statystycznie);
- w grupie pacjentów, leczonych IFNB-1a i.m., względem grupy pacjentów, otrzymujących IFNB-1b, wykazano niższe ryzyko utraty chorych z badania (różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie) oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.
- brak jest istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów, otrzymujących IFNB-1a i.m. vs. grupy IFNB-1a s.c. w odniesieniu do ryzyka przerwania leczenia ogółem, spowodowanego działaniami niepożądanymi oraz brakiem skuteczności.

Podsumowując wyniki pozostałych badań, włączonych do AKL wnioskodawcy, są zgodne z wynikami oraz wnioskowaniem, wynikającym z analizy opisanych w AWA badań, włączonych przez autorów przedłożonej analizy klinicznej.

Skuteczność długoterminowej terapii w populacji dzieci i młodzieży powyżej 12 r.ż.⁴

Na podstawie przesłanej do AOTM opinii jednego z ekspertów klinicznych, zdecydowano się na opisanie w AWA wyników kolejnego badania obserwacyjnego – *Ghezzi 2009*, porównującego skuteczność kliniczną: IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b oraz GA w populacji pediatrycznej chorych z RRMS. Badanie to zostało uwzględnione w uzupełnieniu przesłanym przez wnioskodawcę do AOTM, w odpowiedzi na pismo MZ dotyczące niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań określonych w Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań. Szczegółowe wyniki tego badania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

⁴ **Komentarz analityków AOTM:** Ze względu na fakt, iż w ChPL Avonex podano informację, iż nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex u dzieci poniżej 12 roku, w AKL przedstawiono wyniki badania *Ghezzi 2009* dla populacji powyżej 12 r.ż.

Tabela 19. Wyniki skuteczności długoterminowej terapii IFNB-1a i.m – wyniki badania Ghezzi 2009*

Punkt końcowy	IFNB-1a i.m.				IFNB-1a s.c./ IFNB-1b s.c.			
	N	Wartość wyjściowa (średnia ± SD)	Wartość końcowa (średnia ± SD)	p	N	Wartość wyjściowa (średnia ± SD)	Wartość końcowa (średnia ± SD)	p
Roczny wskaźnik rzutów	37	2,4 ± 1,0	0,4 ± 0,4	bd	17	3,2 ± 2,3	0,5 ± 0,4	bd
Ocena niepełnosprawności w skali EDSS	37	1,4 ± 1,2	1,7 ± 1,1	bd	17	1,7 ± 0,8	2,2 ± 1,6	bd

* w badaniu Ghezzi 2009 przedstawiono również wyniki dla trzeciej grupy chorych leczonych GA, nie zostały one jednak przedstawione w powyższej tabeli.

W populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. w każdej z analizowanych podgrup zaobserwowano poprawę indeksu rzutów choroby w stosunku do wartości wyjściowej.

W przypadku pacjentów z podgrupy IFNB-1a i.m. na podstawie wyników przedstawionych powyżej można zaobserwować, że ocena niepełnosprawności w skali EDSS była stabilna na koniec okresu obserwacji (po 72 miesiącach leczenia) w porównaniu do wartości wyjściowej, jakkolwiek wyniki końcowe obserwacji nieznacznie wzrosły względem wartości wyjściowych. Oznacza to, iż stan chorych uległ pogorszeniu (zwiększył się ich stopień niesprawności).

Ponieważ w publikacji źródłowej nie zamieszczono wartości p mówiącej o istotności statystycznej dla poszczególnych wyników oraz ze względu na odmienne czasy oceny skuteczności końcowej nie jest możliwe porównanie między sobą wyników z poszczególnych ramion badania.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie opisanych w AWA badań klinicznych

W badaniu ASSURANCE raportowano o 14 zgonach pacjentów. Stwierdzono 6 z nich w ramieniu pierwotnej randomizacji do grupy leczonej IFNB-1a i.m., pozostałych 8 w grupie placebo. Mediana czasu do zgonu pacjentów początkowo leczonych IFNB-1a i.m. wynosiła 12,4 roku, natomiast dla pacjentów przydzielonych początkowo do grupy placebo 6,9 roku. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p = 0,0584$).

W badaniu Patti 2006 nie zamieszczono informacji na temat odsetka pacjentów, u których wystąpiły określone zdarzenia niepożądane oraz nie podano, w przypadku stwierdzenia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami, wartości p. Stwierdzono jedynie, iż w grupie leczonej przez 6 lat IFNB-1a i.m. istotnie częściej niż w grupie stosującej przez ten czas IFNB-1b występowały bóle głowy, natomiast w grupie IFNB-1b istotnie statystycznie częściej zdarzały się przypadki reakcji w miejscu wkłucia, zaś najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: objawy grypopodobne, gorączka, ból głowy, reakcje w miejscu iniekcji, zmęczenie, ból mięśni, zwiększenie spastyczności oraz depresja. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do występowania pozostałych działań niepożądanych.

W badaniu Ghezzi 2009 zamieszczono informacje o działaniach niepożądanych występujących dla 30 z 77 pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do ramienia IFNB-1a i.m. (okres follow-up $4,7 \pm 2,0$ lat). U 19% pacjentów obserwowano objawy grypopodobne, bóle głowy (19,5%), bóle mięśni (9,1%), uporczywe zmęczenie (6,5%), reakcje w miejscu podania (6,5%), zaburzenia wyników testów laboratoryjnych w odniesieniu do zwiększonego poziomu enzymów wątrobowych (5,2%), nieprawidłowej funkcji tarczycy (10,4%).

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Avonex (wersja z dnia 4.02.2014)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (obserwowane w badaniach klinicznych i badaniach obserwacyjnych, z okresem obserwacji od dwóch do sześciu lat), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Avonex należą objawy grypopodobne: bóle mięśniowe, gorączka, dreszcze, pocenie się, osłabienie, bóle głowy i nudności. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentolat) występowało zmniejszenie liczby limfocytów, białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych, obniżenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, wymioty, biegunka, nudności, spastyczność mięśni, niedoczulica, ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból, zmęczenie, złe samopoczucie, nocne pocenie się

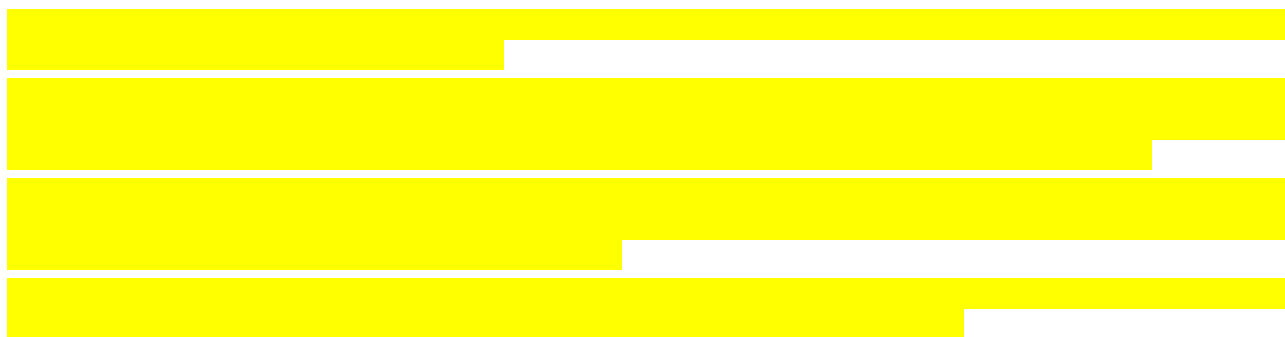
Ponadto w ChPL Avonex zamieszczono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania IFNB-1a i.m. Avonex należy stosować z ostrożnością u pacjentów:

- z występującymi w przeszłości lub obecnie istniejącymi zaburzeniami depresyjnymi, zwłaszcza pacjentom, u których przed rozpoczęciem leczenia występują myśli samobójcze,
- z napadami drgawkowymi w przeszłości, którym podaje się leki przeciwpadaczkowe, zwłaszcza jeśli padaczka nie jest właściwie kontrolowana przez stosowanie leków przeciwpadaczkowych,
- z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku.

Podczas leczenia IFNB-1a i.m po wprowadzeniu leku na rynek opisywano: uszkodzenie wątroby, w tym zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby i zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania interferonu z innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę.

Pacjentów z chorobami serca, takimi jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, należy uważnie obserwować ze względu na możliwość pogorszenia się ich stanu klinicznego podczas leczenia. U leczonych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciw produktowi IFNB-1a i.m.



3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania IFNB-1a i.m w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych USA (FDA), brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

W dniu 23 listopada 2013 r. w wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 2 komunikaty FDA skierowane do pracowników ochrony zdrowia. zawierające alerty bezpieczeństwa dla IFNB-1a i.m zbieżne z ostrzeżeniami zamieszczonymi w ChPL Avonex i dotyczące możliwości wystąpienia depresji, myśli samobójczych i/lub pojawienie się nowych lub pogorszenie wcześniej występujących zaburzeń psychicznych oraz możliwości wystąpienia hepatotoksyczności.

W dniu 24 marca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie kontrolnego AOTM w wyniki, którego nie zidentyfikowano dodatkowych komunikatów odnośnie terapii IFNB nieuwzględnionych przez wnioskodawcę.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Wnioskodawcę odnaleziono 43 prace spełniające kryteria przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego. Opisano w nich 40 analiz ekonomicznych, dotyczących kosztów i efektów stosowania interferonu beta u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, przy czym 15 analiz dostępnych było jedynie w postaci abstraktów i posterów. W poniższej tabeli przedstawiono jedynie analizy ekonomiczne, opublikowane na przestrzeni ostatnich 10 lat oraz dostępnych w postaci pełnych tekstów, jak również w których jedną z ocenianych technologii był IFNB-1a *i.m* oraz które przeprowadzono w populacji chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego. Opis pozostałych analiz ekonomicznych, włączonych przez Wnioskodawcę, znajduje się w przedłożonej analizie ekonomicznej.

Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Oceniane technologie	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Analiza AOTM 2007	Polska	Wszystkie postacie IFNB i GA vs leczenie objawowe	Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa Perspektywa płatnika publicznego Horyzont: 20 lat Populacja: RRMS Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 5%	<u>Wyniki</u> Użyteczności: IFNB-1a i.m.: 6,99 QALY IFNB-1a s.c.: 6,76 QALY; IFNB-1a s.c.: 6,97 QALY; IFNB-1b s.c.: 6,79 QALY; GA: 6,54 QALY ICER: IFNB-1a i.m. vs BSC: 361 065 zł/QALY IFNB-1a s.c. 22µg vs BSC: 258 385 zł/QALY IFNB-1a s.c. 44µg vs BSC: 372 750 zł/QALY IFNB-1b s.c. vs BSC: 441 352 zł/QALY GA vs BSC: 1 052 282 zł/QALY
Becker 2011 <u>Źródła finansowa</u> nia: Biogen Idec Inc.	USA	GA, IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c.	Analiza efektywności – kosztów (CEA), z zastosowaniem modelu wykonanego w arkuszu kalkulacyjnym Excel Perspektywa płatnika publicznego Horyzont: 2 lat Populacja: RRMS Stopy dyskontowe: bd	<u>Wyniki:</u> IFNB-1a i.m.: Całkowite koszty: 57 995\$; Koszt na uniknięcie rzutu: 77 980\$ IFNB-1a s.c.: Całkowite koszty: 59 916\$; Koszt na uniknięcie rzutu: 80 121\$ IFNB-1b s.c.: Całkowite koszty: 61 733\$; Koszt na uniknięcie rzutu: 86 572\$ Octan glatirameru (GA): Całkowite koszty: 59 044\$; Koszt na uniknięcie rzutu: 87 767\$ <u>Wnioski:</u> Na podstawie ponownego przeprowadzenia analizy efektywności kosztów (wg modelu zastosowanego w analizie <i>Goldberg 2009</i>), w której zapewniono większą homogeniczność czasu prowadzenia terapii pomiędzy poszczególnymi kohortami (poprzez uwzględnienie również danych otrzymanych dla chorych leczonych IFNB-1a i.m. przez co najmniej 2 lata), wykazano większą koszt-efektywność IFNB 1-a i.m. niż w analizie pierwotnej. Wskazuje to na istotność odpowiedniej selekcji danych, wykorzystanych do przeprowadzenia CEA.
Bell 2007 <u>Źródła finansowa</u> nia: Teva Neuroscience, Inc.	USA	IFNB-1a i.m. vs BSC; IFNB-1a s.c. vs BSC; IFNB-1b s.c. vs BSC; Copaxone vs BSC	Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa Perspektywa płatnika publicznego Horyzont: dożywotni (1 cykl=1 mies.) Populacja: RRMS Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 3%	<u>Wyniki:</u> Użyteczności: IFNB-1a i.m.: 9,285 QALY; IFNB-1a s.c.: 9,279 QALY Betaferon: 9,284 QALY ICUR wynosiły: IFNB-1a i.m. vs BSC : 337 968 \$/QALY, IFNB-1a s.c. vs BSC: 416 301 \$/QALY, IFNB-1b s.c. vs BSC: 310 691 \$/QALY, GA s.c. vs BSC: 258 465 \$/QALY. <u>Wnioski:</u> Wyniki CUA wykazały, iż najbardziej koszt-użyteczną technologią jest terapia GA s.c. Jej podawanie chorym na SM wiąże się z uzyskaniem lepszych wyników niżeli stosowania samego BSC. Analiza wrażliwości wykazała, że wyniki te są wrażliwe na zmianę w: użytecznościach, wskaźniku progresji choroby, przyjętym horyzoncie analizy, kosztach terapii immunomodulującej. Konieczne są badania bezpośrednio porównujące poszczególne metody terapii immunomodulującej.
Dembek 2013 <u>Źródła finansowa</u> nia: Biogen Idec	Hiszpania	IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c., GA vs BSC	Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa Perspektywa społeczna Horyzont: 30 lat (1 cykl = 1 mies.) Populacja: RRMS Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 3%	<u>Wyniki:</u> BSC: 13,0712 QALY, IFNB-1a i.m.: 13,9424 QALY , IFNB-1b s.c.: 13,7849 QALY, IFNB-1a s.c.: 13,8523 QALY, GA: 13,5708 QALY ICER (vs BSC): IFNB-1a i.m.: 168 628€/QALY , IFNB-1b s.c.: 231 853€/QALY, IFNB-1a s.c.: 295 638€/QALY, GA: 318 818€/QALY <u>Wnioski:</u> W analizie tej wykazano, iż IFNB-1a i.m. wykazuje większą koszt-użyteczność niż IFNB-1a s.c. czy IFNB-1b i GA. Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność tych wyników.

Badanie	Kraj	Oceniane technologie	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Gani 2008 <u>Źródła finansowania:</u> Biogen Idec Ltd	Wielka Brytania	Natalizumab vs BSC, IFNB (bez rozróżnienia na typy) lub GA	Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa Perspektywa rządowa Horyzont: 30 lat (1 cykl=1 rok) Populacja: Bardzo aktywna postać RRMS Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 3,5%	<u>Wyniki:</u> NAT: 7,4 QALY; IFNB: 5,5 QALY; GA: 5,1 QALY; BSC: 4,7 QALY Inkrementalny koszt na QALY wyniósł: 2300 £/QALY dla porównania NAT i IFNB; 2000 £/QALY dla porównania NAT i GA; 8200 £/QALY dla porównania NAT i BSC <u>Wnioski:</u> Natalizumab był bardziej efektywny kosztowo.
Goldberg 2009 <u>Źródła finansowania:</u> EMD Serono, Inc.	USA, perspektywa płatnika publicznego	GA, IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c.	Analiza efektywności – kosztów (CEA), z zastosowaniem modelu wykonanego w arkuszu kalkulacyjnym Excel Perspektywa płatnika publicznego Horyzont: 2 lat Populacja: RRMS Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 3%	<u>Wyniki:</u> IFNB-1a i.m.: Całkowite koszty: 58 986\$; Koszt na uniknięcie rzutu: 141 721\$ IFNB-1a s.c.: Całkowite koszty: 59 446\$; Koszt na uniknięcie rzutu: 80 589\$ IFNB-1b s.c.: Całkowite koszty: 61 241\$; Koszt na uniknięcie rzutu: 87 061\$ GA: Całkowite koszty: 58 605\$; Koszt na uniknięcie rzutu: 88 310\$ <u>Wnioski:</u> IFNB-1a s.c, IFNB-1b s.c. oraz GA są najbardziej koszt efektywne.
Janković 2009* <u>Źródła finansowania:</u> grant nr 145005, Serbskiego Ministerstwa Nauki i Ekologii	Serbia	GA, IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c. vs leczenie objawowe	Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa Perspektywa społeczna Horyzont: 40 lat Populacja: RRMS Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 3%	<u>Wyniki:</u> Użyteczności: GA: 9,8 QALY IFNB-1a s.c.: 9,8 QALY; IFNB-1a i.m.: 9,8 QALY ; IFNB-1b s.c.: 9,8 QALY; BSC: 9,2 QALY ICUR: GA vs BSC: 1 240 RSD/QALY IFNB-1a s.c. vs BSC: 4 520 RSD/QALY IFNB-1a i.m. vs BSC: 4 527 RSD/QALY IFNB-1b s.c. vs BSC: 4 022 RSD/QALY <u>Wnioski:</u> Stwierdzono, iż terapia immunomodulująca w leczeniu RRMS w krajach Bałkańskich z perspektywy społecznej jest kosztowo- nieefektywna (niezależnie od typu terapii). Wykazano, że umiarkowany wzrost w długości okresów wolnych od rzutów choroby nie ma przełożenia na wzrost w QALY – najprawdopodobniej z uwagi na zdarzenia niepożądane, związane z terapią immunomodulującą.
Nikfar 2013	Iran	IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c. vs placebo	Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa Perspektywa społeczna Horyzont: dożywni (1 cykl= 2 lata) Populacja: RRMS Stopy dyskontowe: Koszty: 7,2%, efekty zdrowotne: 3%	<u>Wyniki:</u> ICER: IFNB-1a i.m. vs PLC: 18 873\$/QALY (oparte na literaturze), 20 370\$/QALY (VAS), 18 050\$/QALY (EQ-5D), 20 104\$/QALY (HUI 3) IFNB-1a s.c. vs PLC: 13 482\$/QALY (oparte na literaturze), 13 885\$/QALY (VAS), 12 347\$/QALY (EQ-5D), 13 092\$/QALY (HUI 3) IFNB-1b s.c. vs PLC: 15 142\$/QALY (oparte na literaturze), 16 452\$/QALY (VAS), 14 808\$/QALY (EQ-5D), 15 663\$/QALY (HUI 3)

Badanie	Kraj	Oceniane technologie	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Noyes 2011</p> <p><u>Źródło finansowa</u> <u>nia:</u> National Center for Research Resources</p>	USA	Octan galtirameru, IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c., IFNB-1a i.m. vs leczenie podtrzymujące	<p>Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa</p> <p>Perspektywa społeczna</p> <p>Horyzont: 10 lat (1 cykl= 1 rok)</p> <p>Populacja: RRMS i SPMS</p> <p>Stopy dyskontowe: bd</p>	<p><u>Wyn ki:</u> Użyteczności: GA 6,582 QALY, IFNB-1a s.c. 6,626 QALY, IFNB-1b s.c. 6,673 QALY, IFNB-1a i.m. 6,692 QALY, BSC: 6,5 QALY</p> <p>W 10-letnim horyzoncie czasowym ICER dla wariantu podstawowego wynosił: GA 2 178 555 \$/QALY, IFNB-1a s.c. 1 487 306 \$/QALY, IFNB-1b s.c. 1 123 162 \$/QALY, IFNB-1a i.m. 901 319 \$/QALY</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Stosowanie terapii modyfikujących przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying therapies</i>, DMT) w leczeniu SM wiąże się z uzyskaniem efektów zdrowotnych oraz poniesieniem bardzo wysokich kosztów.</p>
<p>Nuijten 2010</p> <p><u>Źródło finansowa</u> <u>nia bd</u></p>	Niemcy	IFNB-1a s.c. 44 µg vs IFNB-1a i.m. IFNB-1b s.c. vs GA	<p>Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa</p> <p>Perspektywa społeczna</p> <p>Horyzont: 4 lata (1 roczne segmenty)</p> <p>Populacja: RRMS</p> <p>Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 5%</p>	<p><u>Wyniki:</u></p> <p>ICER za uniknięcie nawrotu: (wyniki dla każdej opcji leczenia porównane z brakiem aktywnego leczenia, perspektywa społeczna lub ubezpieczenia zdrowotnego):</p> <p>IFNB-1a i.m. 30 µg: 0,49 €/QALY</p> <p>GA: 0,79 €/QALY</p> <p>IFNB-1b s.c.: 1,20 €/QALY</p> <p>IFNB-1a s.c. 44 µg: 1,34 €/QALY</p>
<p>Prosser 2004</p> <p><u>Źródło finansowa</u> <u>nia:</u> grant National Multiple Sclerosis Society, the Harvard Program on the Economic Evaluation of Medical Technology oraz the Harvard Center for Risk Analysis</p>	USA	IFNB-1a i.m., IFNB-1b s.c., GA (Copaxone), BSC	<p>Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego</p> <p>Horyzont: 10 lat</p> <p>Populacja: nowozdiagnozowani pacjenci z RRMS</p> <p>Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 3%</p>	<p><u>Wyniki:</u></p> <p>Użyteczności: Kobiety: IFNB-1a i.m.: 7,955 QALY; IFNB-1b s.c.: 7,911 QALY</p> <p>Mężczyźni: IFNB-1a i.m.: 7,891 QALY; IFNB-1b s.c.: 7,845 QALY</p> <p>ICER (porównanie: IFNB-1a i.m. vs BSC) wynosił:</p> <p>dla kobiet: 2 217 736 \$/QALY, dla mężczyzn: 1 838 227 \$/QALY.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>W 10-letnim horyzoncie czasowym IFNB-1a i.m. okazał się terapią dominującą nad IFNB-1b s.c.</p>

Badanie	Kraj	Oceniane technologie	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Tappende n 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services</p>	USA	IFNB-1a i.m., IFNB-1a s.c., IFNB-1b s.c., GA vs BSC	<p>Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z użyciem modelu Markowa</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego</p> <p>Horyzont: dożywotni</p> <p>Populacja: RRMS, SPMS</p> <p>Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 5%</p>	<p><u>Wyniki:</u></p> <p>IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie przez lekarza i samodzielne): 2,87 QALY</p> <p>IFNB-1a s.c. 22µg: 2,7 QALY; IFNB-1a s.c. 44µg: 2,85 QALY; IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS): 2,72 QALY; GA: 2,55 QALY; IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS i SPMS): 2,89 QALY; BSC: 2,4 QALY</p> <p>IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 112 531 \$/QALY</p> <p>IFNB-1a i.m. 6MIU (podanie samodzielne) vs BSC: 104 199 \$/QALY</p> <p>IFNB-1a s.c. 22µg vs BSC: 198 483 \$/QALY; IFNB-1a s.c. 44µg vs BSC: 131 949 \$/QALY; IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS) vs BSC: 164 096 \$/QALY</p> <p>GA vs BSC: 332 006 \$/QALY; IFNB-1b s.c. 8MIU (RRMS i SPMS) vs BSC: 295 186 \$/QALY</p>
<p>Tappende n 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> the Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services</p>	USA	IFNB-1a (samodzielne podanie), IFNB-1a (podawany przez lekarza), IFNB-1b, GA vs BSC	<p>Analiza użyteczności – kosztów (CUA), z zastosowaniem modelu opartego na macierzy przejścia, makrosymulacji naturalnego przebiegu SM</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego</p> <p>Horyzont: 50 lat</p> <p>Populacja: RRMS i SPMS</p> <p>Stopy dyskontowe: Koszty i efekty zdrowotne: 3%.</p>	<p><u>Wyniki:</u></p> <p><u>Scenariusz I</u> (skuteczność w oparciu o badania porównujące z placebo, bez przerywania leczenia, perspektywa płatnika publicznego):</p> <p>IFNB-1a 6 MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 111 138\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 6 MIU (samodzielne podanie) vs BSC:103 762\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 22 mg vs BSC: 189 174\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 44 mg vs BSC:128 728\$/QALY</p> <p>IFNB-1b 8 MIU dla RRMS vs BSC: 158 466\$/QALY</p> <p>GA 20 mg vs BSC: 309 173\$/QALY</p> <p>IFNB-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS vs BSC: 312 344\$/QALY</p> <p><u>Scenariusz II</u> (na podstawie badań porównujących z placebo oraz badań bezpośrednio porównujących IFNB, bez przerywania leczenia, perspektywa płatnika publicznego):</p> <p>IFNB-1a 6 MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 233 967\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 6 MIU (samodzielne podanie) vs BSC:218 206\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 22 mg vs BSC: 189 174\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 44 mg vs BSC:172 438\$/QALY</p> <p>IFNB-1b 8 MIU dla RRMS vs BSC: 91 515\$/QALY</p> <p>GA 20 mg vs BSC: 309 173\$/QALY</p> <p>IFNB-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS vs BSC: 207 394\$/QALY</p> <p><u>Scenariusz III</u> (skuteczność w oparciu o badania porównujące z placebo, przerywanie leczenia dla EDSS 7.0, perspektywa płatnika publicznego):</p> <p>IFNB-1a 6 MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 66 082\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 6 MIU (samodzielne podanie) vs BSC:60 052\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 22 mg vs BSC: 120 688\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 44 mg vs BSC:79 002\$/QALY</p> <p>IFNB-1b 8 MIU dla RRMS vs BSC: 97 382\$/QALY</p> <p>GA 20 mg vs BSC: 202 648\$/QALY</p> <p>IFNB-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS vs BSC: 122 202\$/QALY</p> <p><u>Scenariusz IV</u> (skuteczność w oparciu o badania porównujące z placebo, bez przerywania leczenia, perspektywa CMS a):</p> <p>IFNB-1a 6 MIU (podanie przez lekarza) vs BSC: 120 853\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 6 MIU (samodzielne podanie) vs BSC:116 987\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 22 mg vs BSC: 199 189\$/QALY</p> <p>IFNB-1a 44 mg vs BSC:141 135\$/QALY</p> <p>IFNB-1b 8 MIU dla RRMS vs BSC: 168 793\$/QALY</p> <p>GA 20 mg vs BSC: 316 128\$/QALY</p> <p>IFNB-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS vs BSC: 278 739\$/QALY</p>

* RSD - dinar serbski

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii interferonem beta-1a (preparat Avonex) stosowanej tak długo, jak długo jest to uzasadnione względami klinicznymi (proponowany zakres refundacji w ramach programu lekowego), w porównaniu z terapią ograniczoną do maksymalnie 5 lat (obecny zakres refundacji w ramach programu lekowego).

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*)

Porównywane interwencje

- terapia interferonem beta-1a i.m. prowadzona bez ograniczeń czasowych vs. terapia prowadzona maksymalnie przez okres 5 lat – po przerywaniu terapii interferonem stosowano leczenie objawowe (BSC, ang. *best supportive care*).

Perspektywa

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia),
- perspektywa poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia oraz świadczeniobiorcy),
- perspektywa społeczna.

Horyzont czasowy

- 60-letni horyzont czasowy, jednoznaczny w przedmiotowej jednostce chorobowej z horyzontem dożywotnym.

Dyskontowanie

- 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

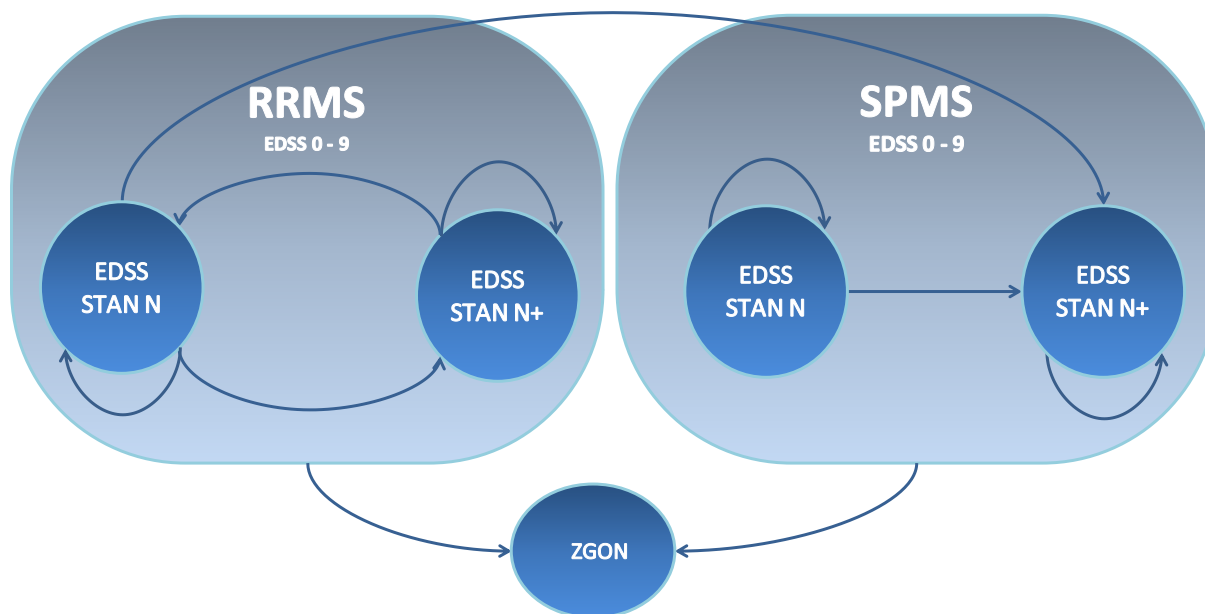
Koszty

- leki immunomodulujące (interferon beta 1-a),
- podanie leków i monitorowanie terapii,
- leczenie rzutów choroby,
- koszty niepełnosprawności,
- koszty pośrednie.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy użyciu modelu Markowa (długość cyklu: 1 rok – uwzględniono korektę do połowy cyklu), którego struktura obejmowała 21 stanów zdrowotnych: 20 stanów określonych wynikiem w skali EDSS, oceniającej poziom niepełnosprawności z uwzględnieniem postaci choroby oraz zgon (stan równoważny EDSS 10). W chwili rozpoczęcia symulacji pacjenci mogli znajdować się jedynie w stanach EDSS 0–6 (zgodnie z treścią proponowanego PL), jedynie w postaci RRSM. W zależności od faktu stosowania aktywnego leczenia, przypisane zostają dane dotyczące przebiegu SM (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami EDSS oraz przejść z RRMS do SPSM, jak również średnia ilość rzutów występująca w ciągu roku). W czasie cyklu możliwa jest progresja, poprawa (wyłącznie u pacjentów z postacią RRSM), jak i utrzymanie obecnego poziomu niepełnosprawności lub jego pogorszenie, oraz przejście z postaci rzutowo-remisyjnej SM do postaci wtórnie postępującej (SPSM). Każdemu stanowi modelu przypisano użyteczność, której wartość jest zależna, m.in.: od stopnia niepełnosprawności według EDSS i postaci SM. Model został skonstruowany w programie MS Excel 2007, z wykorzystaniem języka programowania VBA. Dokładny opis struktury modelu znajduje się w CUA Wnioskodawcy. Strukturę modelu w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Rysunek 1 Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono parametry wejściowe wykorzystane w modelu CUA.

Tabela 21 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wartość	Źródło	
Wiek	32 lata	Patti 2006	
Odsetek mężczyzn	41,0%		
Odsetek chorych o stopniu niepełnosprawności w skali EDSS	0		5,3%
	1		24,6%
	2		45,8%
	3		18,7%
	4		5,6%
	5		0,0%
6	0,0%		

Tabela 22 Parametry skuteczności i użyteczności

Parametr	Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo przerwania terapii IFNB	w 1 i 2 roku	14,13%	Portaccio 2008
	w kolejnych latach	2,59%	Średnia wartości z badań: Milanese 2005, Patti 2006, Rio 2005, Ruggieri 2003, Trojano 2005
Ryzyko względne progresji SM dla IFNB		0,69*	analiza NICE 2006 (badanie IFNB MS, badanie MSCRG)
Ryzyko względne liczby rzutów dla IFNB		0,74	analiza NICE 2006 (badanie IFNB MS, badanie MSCRG)

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Parametr	Parametr	Wartość										Źródło		
Roczne prawdopodobieństwa przejść w modelu**	Pomiędzy stopniami zaawansowania według EDSS dla pacjentów z RRSM	Początkowy EDSS	Docelowy EDSS										analiza NICE 2006 (rejestr London Ontario, badanie AFFIRM)	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
		0	0,268	0,257	0,358	0,085	0,028	0,004	0,001	0	0	0		
		1	0,139	0,198	0,452	0,139	0,058	0,010	0,004	0	0	0		
		2	0,055	0,129	0,487	0,193	0,104	0,022	0,009	0,001	0	0		
		3	0,023	0,071	0,348	0,240	0,214	0,061	0,035	0,006	0,001	0		
		4	0,008	0,031	0,191	0,219	0,313	0,121	0,098	0,020	0	0		
		5	0,003	0,012	0,090	0,141	0,272	0,174	0,240	0,060	0,007	0		
		6	0,001	0,003	0,030	0,065	0,177	0,192	0,403	0,118	0,011	0		
		7	0	0,001	0,014	0,037	0,118	0,161	0,392	0,131	0,125	0,021		
	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000	0			
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000			
		EDSS	Prawdopodobieństwo progresji z RRMS do SPSM										analiza NICE 2006 (rejestr London Ontario)	
		1	0,003											
		2	0,032											
		3	0,117											
		4	0,210											
		5	0,299											
		6	0,237											
		7	0,254											
		8	0,153											
		9	1,000											
		Pomiędzy stopniami zaawansowania EDSS wśród pacjentów z SPSM	Początkowy EDSS	Docelowy EDSS										analiza NICE 2006
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
			0	0,769	0,154	0,077	0	0	0	0	0	0	0	
			1	0	0,636	0,271	0,062	0,023	0,008	0	0	0	0	
			2	0	0	0,629	0,253	0,077	0,033	0,003	0,005	0	0	
	3		0	0	0	0,485	0,350	0,139	0,007	0,018	0	0		
	4		0	0	0	0	0,629	0,315	0,022	0,026	0,002	0,006		
	5		0	0	0	0	0	0,761	0,190	0,044	0,002	0,003		
	6		0	0	0	0	0	0	0,802	0,188	0,006	0,004		
	7		0	0	0	0	0	0	0	0,905	0,072	0,023		
	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0,890	0,110			
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000			

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Parametr	Parametr	Wartość					Źródło
Roczne prawdopodobieństwo zgonu dla mężczyzn/kobiet	Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		GUS 2010
		Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni	
	30	0,00034	0,00128	66	0,01154	0,02814	
	31	0,00037	0,00137	67	0,01247	0,03010	
	32	0,00041	0,00147	68	0,01352	0,03221	
	33	0,00045	0,00160	69	0,01472	0,03452	
	34	0,00050	0,00174	70	0,01611	0,03703	
	35	0,00056	0,00191	71	0,01773	0,03979	
	36	0,00063	0,00210	72	0,01964	0,04283	
	37	0,00070	0,00231	73	0,02189	0,04619	
	38	0,00078	0,00254	74	0,02456	0,04991	
	39	0,00087	0,00280	75	0,02771	0,05402	
	40	0,00097	0,00309	76	0,03139	0,05856	
	41	0,00109	0,00341	77	0,03565	0,06356	
	42	0,00122	0,00376	78	0,04052	0,06905	
	43	0,00138	0,00416	79	0,04601	0,07505	
	44	0,00155	0,00459	80	0,05214	0,08157	
	45	0,00174	0,00508	81	0,05891	0,08864	
	46	0,00196	0,00562	82	0,06631	0,09626	
	47	0,00220	0,00622	83	0,07436	0,10446	
	48	0,00246	0,00688	84	0,08306	0,11325	
	49	0,00273	0,00761	85	0,09246	0,12266	
	50	0,00303	0,00838	86	0,10260	0,13271	
	51	0,00334	0,00921	87	0,11350	0,14342	
	52	0,00368	0,01009	88	0,12526	0,15484	
	53	0,00404	0,01102	89	0,13793	0,16700	
	54	0,00442	0,01199	90	0,15146	0,17988	
	55	0,00484	0,01299	91	0,16616	0,19364	
	56	0,00529	0,01404	92	0,18180	0,20817	
	57	0,00577	0,01514	93	0,19838	0,22347	
58	0,00628	0,01628	94	0,21590	0,23953		
59	0,00681	0,01749	95	0,23434	0,25635		
60	0,00737	0,01875	96	0,25369	0,27392		
61	0,00796	0,02009	97	0,27392	0,29221		
62	0,00858	0,02151	98	0,29499	0,31120		
63	0,00924	0,02301	99	0,31687	0,33086		
64	0,00994	0,02461	100	0,33949	0,35116		
65	0,01070	0,02631	-	-	-		
Standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR) dla chorych o stopniu niepełnosprawności w skali EDSS:	0-3	1,60				Pokorski 1997	
	4-6	1,84					
	7-9	4,44					
Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta (naturalny przebieg choroby)**	Stopień niepełnosprawności	RRSM	SPSM		Patzold 1982, UK MS Survey 2005		
	EDSS 0	0,709	0,00				
	EDSS 1	0,729	0,00				
	EDSS 2	0,676	0,465				
	EDSS 3	0,720	0,875				
	EDSS 4	0,705	0,545				
	EDSS 5	0,591	0,524				
	EDSS 6	0,490	0,453				
	EDSS 7	0,508	0,340				
	EDSS 8	0,508	0,340				
EDSS 9	0,508	0,340					
<i>Użyteczności</i>							
Czas trwania rzutu choroby	46 dni				Tappenden 2009, Gani 2008, Prosser 2006, Tappenden 2001		

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Parametr	Parametr	Wartość	Źródło
Spadek użyteczność	związany z terapią IFNB (działania niepożądane)	-0,048	Prosser 2003
	w trakcie rzutu	-0,071	Orme 2007, Kobelt 2006
Użyteczność bazowa		0,870	Kobelt 2006
Współczynnik użyteczności	dla SPSM	-0,045	Orme 2007, Kobelt 2006
	dla mężczyzn	0,017	
	dla EDSS 1	-0,071	
	dla EDSS 2	-0,165	
	dla EDSS 3	-0,296	
	dla EDSS 4	-0,26	
	dla EDSS 5	-0,352	
	dla EDSS 6	-0,412	
	dla EDSS 7	-0,573	
	dla EDSS 8	-0,919	
	dla EDSS 9	-1,065	





Metodyka

- *Rozwój stwardnienia rozsianego modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosi 1 rok.*
- *60-letni horyzont czasowy określono jako horyzont dożywotni.*
- *Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM.*
- *Porównywane interwencje stosowane są w monoterapii. Nie uwzględniono stosowania kolejnych linii leczenia w przypadku zakończenia terapii ocenianymi lekami.*
- *Dawkowanie leków ustalone zostało na podstawie obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” oraz ChPL.*
- *Założono, że leczenie lekami immunomodulującymi prowadzone może być tylko u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, u których stopień niepełnosprawności w skali EDSS nie przekracza 6 (zgodnie z PL).*
- *Założono, że po przerwaniu terapii nie ma możliwości jej wznowienia.*
- *Uwzględniono korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych.*
- *Przyjęto zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej [88], że próg opłacalności wynosi 111 381 zł.*

Charakterystyka populacji

- *Kohorta definiowana jest za pomocą następujących cech: wiek, płeć, zaawansowanie niepełnosprawności w skali EDSS.*
- *Charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie badania Patti 2006.*

Naturalna historia choroby

- *Uwzględniono trzy aspekty naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego: progresję choroby wyrażoną w skali EDSS, częstość występowania rzutów choroby oraz zwiększoną śmiertelność w odniesieniu do populacji ogólnej.*
- *Dane dotyczące progresji choroby w skali EDSS uzyskano z rejestru London Ontario oraz badania AFFIRM (wykorzystane w analizie NICE 2006).*
- *Konstrukcja macierzy przejść między stanami EDSS umożliwia:*

- dowolne przejścia pomiędzy stanami EDSS dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM – progresja choroby (wzrost EDSS), pozostanie w tym samym stanie, poprawa stanu zdrowia (spadek EDSS);
- przejście z dowolnego stanu w postaci rzutowo-remisyjnej SM do bardziej zaawansowanego stanu (tj. do wyższego EDSS) w postaci wtórnej postępującej SM;
- progresję lub pozostanie w tym samym stanie EDSS dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM.
- Częstość występowania rzutów choroby oszacowano w oparciu o dane z publikacji Patzold 1982, UK MS Survey 2005 oraz badania AFFIRM. Częstość występowania rzutów jest zależna od stopnia zaawansowania choroby w skali EDSS oraz postaci choroby (RRSM/SPSM).
- Prawdopodobieństwa zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z 2010 roku oraz publikacji Pokorski 1997. Uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu względem populacji ogólnej u pacjentów o poszczególnych stopniach niepełnosprawności w skali EDSS.

Efektywność i bezpieczeństwo leczenia immunomodulującego

- Dane o efektywności (wpływie interwencji na utrwaloną progresję SM oraz częstość rzutów choroby) i bezpieczeństwie leczenia immunomodulującego uzyskano z przeglądu systematycznego przedłożonego Agencji Oceny Technologii Medycznych w ramach analizy dla natalizumabu.
- Uwzględniono możliwość przerywania leczenia z powodu występowania działań niepożądanych oraz braku skuteczności terapii.

Użyteczności

- Uwzględniono użyteczności zależne od stopnia niepełnosprawności według EDSS, postaci SM i płci oraz spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów choroby oraz prowadzeniem terapii.
- Użyteczności dla stanów EDSS (zależne również od postaci SM i płci) oraz spadek użyteczności podczas rzutu wyznaczono na podstawie regresji opublikowanej w pracy Orme 2007 (użyteczności zostały wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D z brytyjskimi normami).
- Spadek użyteczności związany z terapią oszacowano na podstawie danych zamieszczonych w pracy Prosser 2003. Założono, że spadek użyteczności związany z terapią są stosowane przez cały okres leczenia.

Koszty

- Uwzględniono koszty z perspektywy płatnika publicznego, poszerzonej perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy społecznej.
- Uwzględniono koszty ocenianych leków i ich podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia rzutów choroby i koszty związane ze stopniem niepełnosprawności.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.
- Koszty podania i monitorowania terapii przyjęto zgodnie z wyceną obowiązującą w ramach PL w listopadzie 2013.
- Jako koszt leczenia rzutu przyjęto koszt hospitalizacji poniżej 17 dni dla grupy JGP A36 „Choroby demielinizacyjne”.
- Koszty związane ze stopniem niepełnosprawności oszacowano na podstawie raportu Cost of multiple sclerosis in Poland.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu symulacyjnego bazującego na wynikach badań randomizowanych oceniających wpływ interferonu beta na progresję choroby i częstość rzutów. Model jest jedynie uproszczeniem rzeczywistości i w przybliżony sposób pozwala przewidzieć rozwój modelowanej choroby.

- Założono, że skuteczność leków jest stała w czasie.
- Założono, że w przypadku zakończenia terapii ze względu na osiągnięcie maksymalnego czasu terapii, pacjenci nie są poddawani dalszemu leczeniu lekami immunomodulującymi, tj. uwzględniono wyłącznie jedną linię leczenia.
- Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności nie zależy od stanów zdrowia, w których znajdują się pacjenci.
- Przy szacowaniu prawdopodobieństwa przejść ze stanów RRMS do SPMS przyjęto, że korzyść ze stosowania interwencji jest o połowę mniejsza niż korzyść dla przejść między stanami EDSS dla RRMS (założenie takie przyjęto w procesie kalibracji modelu). W analizie wrażliwości rozważono scenariusz zakładający nieuwzględnianie współczynnika RR dla prawdopodobieństw przejść między RRMS i SPMS oraz scenariusz zakładający, że jest on taki sam jak w przypadku przejść między stanami EDSS dla RRSM.
- Założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił rzut, są poddawani hospitalizacji, której koszt oparto o wycenę grupy JGP A36 „Choroby demienilizacyjne”. W analizie nie uwzględniono ponadto potencjalnych kosztów dłuższej niż przewiduje to ryczałt hospitalizacji.
- Koszty związane z niepełnosprawnością oszacowano na podstawie danych o zużyciu zasobów przez czeskich pacjentów, gdyż były to dane pozwalające w najbardziej precyzyjny sposób oszacować te koszty. Praktyka kliniczna w Czechach zapewne różni się od praktyki klinicznej w Polsce, np. ze względu na różnice w systemach opieki zdrowotnej, co przyczynia się do niepewności przeprowadzonych oszacowań.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz z perspektywy społecznej.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto 60-letni horyzont czasowy, co w świetle charakterystyki analizowanego problemu zdrowotnego jest równoznaczne z przyjęciem horyzontu dożywotniego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono weryfikację poprawności modelu ekonomicznego poprzez dokonanie replikacji wszystkich scenariuszy podstawowych i probabilistycznej analizy wrażliwości oraz wybranych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości. Zweryfikowano również strukturę modelu oraz poprawność wykonywanych obliczeń. Na podstawie powyższego stwierdzono, iż zastosowany typ analizy oraz struktura modelu nie budzi zastrzeżeń analityków.

Wartości wejściowe użyte w kalkulatorze są zgodne z wartościami wyszczególnionymi w papierowej wersji analizy. Wyniki przedstawione w wersji papierowej analizy są zgodne z wynikami uzyskanymi po uruchomieniu elektronicznej wersji modelu za pomocą MS Excel (dotyczy to zarówno wyniku analizy scenariuszy podstawowych, jednokierunkowej analizy wrażliwości jak i probabilistycznej analizy wrażliwości).

W wyniku, przeprowadzonej przez Wnioskodawcę, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej wykazano odstępstwa od innych modeli ekonomicznych oraz wyników eksperymentalnych dla modelowanych efektów zdrowotnych. Zidentyfikowane rozbieżności pomiędzy wynikami przedłożonej CUA, a wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych były spowodowane różnicami m.in. w: charakterystyce włączonych populacji chorych, przyjętych wartościach użyteczności, różnicach w wielkości przyjętych stóp dyskontowych oraz długości przyjętego horyzontu czasowego. Ze względu na powyższe różnice oraz ich oczywisty wpływ na otrzymane wyniki, uznano model wnioskodawcy za wiarygodny.

Na podstawie probabilistycznej jak i jednokierunkowej analizy wrażliwości, wykonanych przez Wnioskodawcę, w której testowano parametry istotnie wpływające na wyniki modelowania, stwierdzono, iż nie pominięto żadnego istotnego parametru podczas jej przeprowadzania.

Przyjęta struktura modelu jest zgodna z opublikowanymi modelami dotyczącymi leczenia SM

W odniesieniu do pozostałych modeli, zastosowanych w opublikowanych analizach ekonomicznych, głównym czynnikiem różniącym jest niejednakowa liczba możliwych stanów zdrowotnych, możliwych w modelu. Otóż w modelu Wnioskodawcy przyjęto, iż chorzy mogli znajdować się w każdym ze stopni niepełnosprawności w skali EDSS (przy czym początkowo wynik punktowy mógł wynosić od 0 do 6 pkt w skali EDSS), natomiast w innych modelach przyjmowano przedziały wyników punktowych w skali EDSS, określających stopień upośledzenia sprawności (np. *Bell 2007, Dembek 2013*).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted header row]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header row]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted header row]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy to prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) związanych z finansowaniem leków immunomodulujących, w szczególności interferonu beta-1a i.m. (preparatu Avonex), w programie leczenia stwardnienia rozsianego w przypadku całkowitego zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w tym programie.

Obecnie wg obowiązującego prawa czas leczenia jest ograniczony maksymalnie do 60 miesięcy (5 lat), także w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie, wnioskowana zmiana dotyczy zniesienia ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii do 60 miesięcy.



[Redacted text block]

Perspektywa Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że administracyjne ograniczenie długości terapii zostanie zniesione z dniem 1 stycznia 2014 roku.

Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze

- Scenariusz istniejący - uwzględniający utrzymanie administracyjnoprawnego ograniczenia długości terapii do 60 miesięcy, w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego. Program „Leczenie stwardnienia rozsianego” obowiązuje w obecnym kształcie od 2013 roku, kiedy to rozszerzono zakres refundacyjny dla octanu glatirameru o wszystkich pacjentów leczonych I linią terapii (wcześniej refundowany był tylko w przypadku przeciwwskazań do interferonu beta). Długość terapii w ramach obowiązującego programu ograniczona jest do maksymalnie 5 lat. Okres ten został wydłużony z 3 do 5 lat w 2012 roku.
- Scenariusz nowy - w którym założono zniesienie administracyjnego ograniczenia długości leczenia pacjentów do 60 miesięcy w ramach ww. programu.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Koszty W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. Ograniczono się do kosztów związanych z prowadzeniem i realizacją rozważanego programu lekowego:

- kosztów leków,
- kosztów diagnostyki i podania leków.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęty horyzont analizy to 3 lata przy założeniu zmian w programie lekowym od 1 stycznia 2014 roku.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak

Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	?	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

[Redacted content]

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę AOTM o przedstawienie liczby osób chorych/leczonych na SM w Polsce.

Tabela 31. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w nadesłanych stanowiskach ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta**
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	<ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: szacunkowo 60-70/100 000; •Chorobowość: 30 000 – 40 000; •Odsetek osób stosujących Avonex: 14%
Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak* Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	<ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: Liczba dzieci, które rocznie zapadają na stwardnienie rozsiane i wymagają leczenia immunomodulującego wynosi ok. 50. Z tej grupy około połowy to pacjenci, u których skuteczność terapii utrzymuje się powyżej 60 mies. Zapadalność w populacji dzieci i młodzieży – 50 dzieci/rok; •Chorobowość: 200 dzieci; •Odsetek osób stosujących Avonex: 20% dzieci
***	Nie ma danych na temat liczby dzieci chorych, które mogłyby być leczone interferonami beta (1a i 1b) oraz GA dłużej niż 60 miesięcy (brak jest w Polsce rejestru dzieci chorych na SM). W skali kraju prawdopodobnie może to dotyczyć ok. 100 chorych. Jeśli terapię rozpoczynamy w 12r., leczenie powinno trwać do momentu osiągnięcia 18r. i następnie chorzy powinni być objęci programem leczenia SM w grupie dorosłych pacjentów. Liczba osób stosujących Avonex: kilkadziesiąt przypadków
***	<ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: nd •Chorobowość: Oceniam, iż ok. 4 500 pacjentów z postacią RR MS przekracza rocznie 5 letni okres chorowania na SM •Odsetek osób stosujących Avonex: Docelowo 20-40% w/w populacji. Obecnie w Polsce leczonych jest ok. 15% populacji docelowej.
***	<ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: 1100-1700 osób rocznie zapada na postać rzutowo-remisyjną (Potemkowski, 2009) •Chorobowość: Ponad 45 000 osób z rozpoznaniem SM w Polsce (na podstawie danych NFZ) •Odsetek osób stosujących Avonex: -

*prof. Józwiak w swoim stanowisku odniósł się jedynie do populacji dzieci i młodzieży, chorych na SM.** opinia *** dotyczy populacji dzieci i młodzieży leczonych w ramach program lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10: G 35”

***podkreślenia własne analityka AOTM

W dniu 22 kwietnia 2014 otrzymano pismo z Centrali NFZ znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0142/W/119961/ALA, w którym przekazano dane dotyczące dotychczasowej liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego Leczenie stwardnienia rozsianego. W poniższych tabelach przedstawiono dane z ww. pisma. Kolejno są to dane dotyczące liczby osób leczonych w ramach programu lekowego ogółem oraz w rozdziale na populację pediatryczną oraz populację pacjentów dorosłych.

Tabela 32. Osoby leczone w ramach programu Leczenie stwardnienia rozsianego (G35) – dane NFZ

Dzieci (poniżej 18 r.ż)	2012	2013
Łącznie w tym	99	113
Osoby które nie wystąpiły w roku poprzednim	56	49
Osoby które nie wystąpiły w roku następnym	35	Brak danych
Osoby od 18 r.ż.	2012	2013
Łącznie w tym	5498	6606
Osoby które nie wystąpiły w roku poprzednim	1622	1509
Osoby które nie wystąpiły w roku następnym	401	Brak danych

W tabeli poniżej przedstawiono rzeczywistą liczbę osób leczonych w ramach programu lekowego z zastosowaniem produktów leczniczych Avonex i Copaxone w latach 2012 oraz 2013.

Tabela 33. Osoby leczone produktami leczniczymi w ramach programu Leczenie stwardnienia rozsianego (G35) – dane NFZ

Avonex	2012	2013
Dzieci (poniżej 18 r.ż.)	10	23
Osoby od 18 r.ż.	820	1185
Copaxone	2012	2013
Dzieci (poniżej 18 r.ż.)	3	19
Osoby od 18 r.ż.	650	959

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Uwagi Analityków AOTM: W przekazanej korespondencji z Centrali NFZ nie wskazano co oznaczają poszczególne, przedstawione w tabelach powyżej opisy wierszy. Na podstawie tak zestawionych danych można domyślać się jedynie, iż w tabeli. *Osoby leczone w ramach programu Leczenie stwardnienia rozsianego (G35) – dane NFZ pod pojęciem „Osoby które nie wystąpiły w roku poprzednim”* – chodzi o wskazanie liczby pacjentów, którzy rozpoczynają terapię w danym roku, a w przypadku określenia *„Osoby które nie wystąpiły w roku następnym”* – chodzi o pacjentów, którzy nie otrzymali/nie kontynuowali leczenia w kolejnym roku kalendarzowym. Jednakże brak jest informacji czy chodzi o przerwanie terapii z powodu braku jej skuteczności, ograniczeń administracyjnych czy wystąpienia kryteriów wyłączenia?

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Warianty skrajne analizy wpływu na system ochrony zdrowia / Analiza wrażliwości

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia Wnioskodawcy jako skrajne zostały opisane warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości, dla których parametry (przy pozostałych parametrach ustalonych na poziomie wartości z podstawowej analizy) były następujące:

- Prognoza wzrostu zużycia leków immunomodulujących w scenariuszu istniejącym +/- 10% – wariant A analizy wrażliwości
- Prognoza wzrostu zużycia leków immunomodulujących w scenariuszu nowym +/- 10% - wariant B analizy wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy

6. [Redacted]

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analizując zapisy uzgodnionej propozycji programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (bez ograniczenia czasu leczenia do 60 mies. terapii), należy zwrócić uwagę na następujące różnice w porównaniu do zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego (uwzględniono zmiany odnoszące się do wnioskowanego produktu leczniczego):

- usunięcie ograniczenia maksymalnego czasu trwania leczenia do 60 mies. Zgodnie z zapisem propozycji PL: „leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia” oraz jeżeli pacjent nie spełnia kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1 w kolumnie „Świadczeniobiorcy” [kryteria nieskuteczności są zgodne z kryteriami nr 1 i 3 wymienionymi, w tym samym punkcie, w obecnym PL, z niewielką modyfikacją treści kryteriów nr 1a i 1b⁷]. Ponadto zgodnie z treścią projektu PL: „po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych”;
- dodatnie kolejnego kryterium kwalifikacji do leczenia interferonem beta, w brzmieniu: „w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 mies. przed kwalifikacją”;
- zmiana sumy punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w PL, z 15 (w obowiązującym) na 10 (w projekcie);
- zmiana punktowego systemu kwalifikacji do leczenia SM (punkt 3 w kolumnie „Świadczeniobiorcy”) – porównanie przedstawiono poniższej tabeli (zapisy różniące **wyboldowano**):

Tabela 40 Zmiany w punktowym systemie kwalifikacji do leczenia SM

Parametr	Obowiązujący PL	Uzgodniony projekt PL
Czas trwania choroby	0 - 3 lat - 6 pkt 3 - 6 lat - 4 pkt 6 - 10 lat - 2 pkt powyżej 10 lat - 1 pkt	0 - 3 lat - 6 pkt 3 - 6 lat - 4 pkt powyżej 6 - 2 pkt
Postać choroby	rzutowa bez objawów ubytkowych - 5 pkt	brak
Liczba rzutów choroby w ostatnim roku:	3 i więcej - 5 pkt 1 - 2 - 4 pkt brak rzutów - 1 pkt	3 i więcej - 5 pkt 1 - 2 - 4 pkt brak rzutów w trakcie leczenia immunomodulacyjnego (w ostatnim roku) - 3 pkt brak rzutów – 1 pkt
Stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) - objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu (świadczenioborca samodzielnie chodzący)	EDSS 0 – 2 - 6 pkt EDSS 2,5 – 4 - 5 pkt EDSS 4,5 – 5 - 2 pkt EDSS powyżej 5 - 1 pkt	EDSS 0 – 2 - 6 pkt EDSS 2,5 – 4 - 5 pkt EDSS 4,5 – 5 - 2 pkt EDSS powyżej 5 - 1 pkt

⁷ W uzgodnionym projekcie PL przyjmują one brzmienie:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
- 1 ciężki rzut po 6 mies. (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego, tj.: powyżej 2 pkt);

- dodatnie podpunktu 1.3. do kryteriów kwalifikacji do PL: „Do programu włączeni są również pacjenci, bez konieczności ponownej kwalifikacji, którzy zostali z niego wyłączeni od 1 stycznia 2014 r. ze względu na upływ maksymalnego 60-mies. okresu leczenia immunomodulującego lekami zawartymi w przedmiotowym programie” oraz podpunktu 1.4., w brzmieniu: „dopuszcza się zamiany leków I linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub nieskuteczności terapii”;
- zmianie uległy kryteria wyłączenia z PL dla leczenia IFNB. Dodano następujące punkty:
 - ✓ „przejsie w postać wtórnie postępującą – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 mies. nie związane z aktywnością rzutową” – zmiana brzmienia z aktualnie obowiązującego PL: „współtowarzysząca inna postać choroby”;
 - ✓ „stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5”
 - ✓ „istotnie klinicznie zmiany skórne”;
 - ✓ „zmiany parametrów krwi w (...) zakresie: stężenia hemoglobiny <9 g/dl, leukopenii < 3000/μl, limfopenii < 1000/μl lub trombocytopenii < 75000/μl – potwierdzone badaniem kontrolnym i utrzymujące się pomimo modyfikacji leczenia.”

W poniższej tabeli przedstawiono nadesłane uwagi ekspertów do zapisów uzgodnionej propozycji programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Większość z nich odnosi się do 3-ego punktu w kryteriach wyłączenia z powyższego projektu programu, w brzmieniu: „stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5.”

Tabela 41. Uwagi ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjentów do zapisów PL

Ekspert	Uwaga*
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Przedstawiony Program wprowadza bardzo potrzebną zmianę w stosunku do poprzednio obowiązującego: znosi sztuczne arbitralne ograniczenie czasu terapii, co było niezgodne z obowiązującymi na całym świecie zasadami oraz niezgodne z podstawową zasadą w medycynie, że o włączeniu i długości leczenia powinien decydować stan kliniczny pacjenta. W obecnym Programie zostały, rygorystycznie określone warunki włączenia, przedłużenia leczenia oraz warunki jego wyłączenia. Podstawą zaprzestania leczenia w obecnej wersji Programu jest stwierdzenie nieskuteczności stosowanej terapii poprzez ściśle zdefiniowane parametry kliniczne (przejsie w postać wtórnie postępującą lub narastanie niesprawności ocenianej w skali EDSS powyżej 4,5).</p> <p>W Programie przyjęto założenie, że leczenie nie powinno być kontynuowane, gdy stan kliniczny pacjenta oceniany w skali EDSS wynosi powyżej 4,5. Tak, więc wyłącza chorych ocenianych w skali EDSS na poziomie 5 pkt. <u>Uważam, że może należy podnieść punkt graniczny o 0,5 punktu do stanu klinicznego ocenianego na poziomie powyżej 5 pkt.</u> Zgodnie z przyjętą kwalifikacją pacjent oceniany w skali EDSS na poziomie 5 pkt. może przejść ok. 200 m bez pomocy i odpoczynku, niesprawność jest na tyle nasilona, że upośledza pełen zakres czynności, może jednak pracować przez cały dzień bez specjalnych ułatwień). Natomiast pacjent w skali 5,5 może przejść ok. 100 m bez pomocy lub odpoczynku, jednak niesprawność jest na tyle duża, że uniemożliwia pełen zakres czynności.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej</p>	<p><u>Powinien zostać określony szczegółowy tryb przekazywania pacjentów 18-letnich pod opiekę ośrodków dla osób dorosłych</u>, z uwzględnieniem faktu, że leczenie w ramach programu nie powinno zostać przerwane na czas oczekiwania na miejsce/przyjęcie w ośrodku neurologii dla dorosłych.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Kryterium 4,5 EDSS jest przyjęte arbitralnie, ale moim zdaniem słusznie. Lek nie wpływa na fazę postępującą choroby.</p> <p>Brak solidnych rejestrów w Polsce utrudnia ocenę zapotrzebowania. Warto byłoby pokusić się na analizy programów terapeutycznych.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Jako organizacja pacjentów stoimy na stanowisku, iż w przypadku, kiedy stosowana terapia przynosi pozytywne efekty kliniczne (zmniejszenie liczby rzutów choroby, brak nowych zmian) adekwatne leczenie powinno być stosowane; w tym kontekście niepokojące wydaje się zmniejszenie poziomu EDSS do 4,5 z 6 w obecnym programie jako kryterium wyłączające pacjentów z leczenia I rzutu.</u> Powinno się dążyć do uniknięcia sytuacji, w której pacjent nie będzie się kwalifikował do leczenia w ramach programu I-rzutowego, jednocześnie wpadając w lukę systemową i nie uzyskując kwalifikacji do programu leczenia po niepowodzeniu terapii (leczenie II-rzutowe). • <u>Pozytywnym rozwiązaniem jest uwzględnienie w zasadach kwalifikacji pacjentów, którzy mimo pozytywnej odpowiedzi terapeutycznej na lek ze względu na obecnie istniejące ograniczenie czasu terapii zostali wyłączeni z leczenia po 1 stycznia - program uwzględnia takie przypadki; jednocześnie z podobną (medycznie) sytuacją mamy do czynienia w przypadku pacjentów decydujących się na przyjmowanie leku w ramach programów badawczych (popularne w Polsce ze względu na ograniczenia finansowe i limity NFZ względem finansowania poszczególnych placówek) - należy rozważyć możliwość włączania również takich pacjentów (biorących wcześniej lek, jednak nie w ramach programów NFZ).</u>

leczenie stwardnienia rozsianego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

	<ul style="list-style-type: none">• Świadczeniobiorcy, pkt 1.4- ponieważ określenie „nieskuteczność leczenia” wydaje się być zbyt ogólne, wymagane jest doprecyzowanie go np. „niepełna skuteczność leczenia niespełniająca kryteriów zakwalifikowania do Programu leczenia lekami drugiego rzutu”
--	--

* podkreślenia własne analityka AOTM

8. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

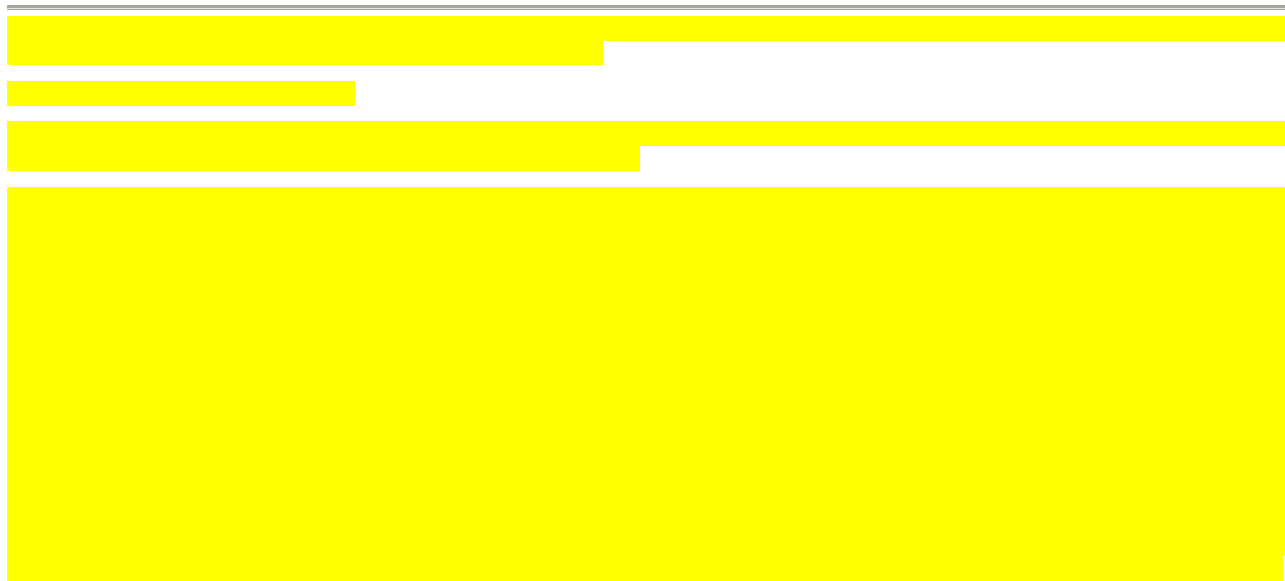
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne polskie oraz światowe zalecają stosowanie terapii IFNB-1a u chorych na RRMS. W trakcie analizy pełnych tekstów rekomendacji nie odnaleziono informacji, które ograniczałyby czas trwania terapii IFNB oraz wskazywały jednoznacznie na preferowaną drogę podania leku tj. i.m. lub s.c. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie leczenia IFNB tak długo jak utrzymuje się efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane.

Odnalezione wytyczne nie wskazują także jednoznacznie, iż: leczenie zmniejsza liczbę rzutów, opóźnia postęp choroby i niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS.

Odnaleziono jedną rekomendację odnoszącą się bezpośrednio do stosowania IFNB-1a i.m. (Avonex). Prescrire zaleca leczenie pacjentów z SM IFNB-1a i.m w postaci ampułkostrzykawk (forma preparatu podlegająca niniejszej ocenie), jednocześnie zwraca uwagę, iż forma podania leku za pomocą wstrzykiwacza (pena) może być wygodniejsza dla pacjentów.

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
PTN 2012	Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozsianym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego z placebo	PTN rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak IFNB-1a wymieniany jest jako leki o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM stosowane w pierwszej linii leczenia, dodatkowo posiada korzystny profil bezpieczeństwa.	Nie podano.
PTSR 2009	Stwardnienie rozsiane u dzieci	Testy i próby kliniczne	PTSR wymienia IFNB-1a jako jedną z 4 opcji leczenia postaci RRMS, na którą zapada większość dzieci.	Nie podano.
Ghezzi 2010	Postępowanie w SM u dzieci: consensus europejski	Badania otwarte i wyniki uzyskane w wyspecjalizowanych ośrodkach	IFNB- lek stosowany w I i II linii leczenia RRMS z możliwością zmiany na GA w przypadku niepowodzenia terapii.	Nie podano.
MSTCG 2008	Konsensus odnośnie postępowania w SM	na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	IFNB stanowi terapię z wyboru SM W przypadku nietolerancji IFNB lub braku skuteczności terapii, wynikającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zmianę IFNB na GA.	Okres trwania terapii-bezterminowy

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
AWMF 2012	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozlanego	Badania fazy III	AWMF rekomenduje Avonex oraz inne preparaty zawierające IFNB w terapii RRMS: (klasa I dowodów).	Nie podano. Dotychczas nie ustalono minimalnego ani maksymalnego czasu leczenia.
NICE 2003, 2004	Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	NICE zaleca stosowania terapii modulującej IFN-β powyżej 18 r.ż. leczenie może być wdrożone pod warunkiem, że pacjent z RRMS spełnia następujące warunki: może przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, miał co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat, jest w wieku 18 lat lub więcej, nie ma przeciwwskazań co do stosowania IFNB (rewizja 2004 r.).	Nie podano. Terapię należy kontynuować chyba że lekarz w porozumieniu z pacjentem uznają, że należy przerwać leczenie z uwzględnieniem kryteriów określonych dla odstąpienia od leczenia.
ABN 2009	Stwardnienie rozlane	Nie podano	ABN rekomenduje IFNB pacjentom w ramach opieki ambulatoryjnej (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 roku życia (nieopuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem RRMS; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia z nawracającym postacią stwardnienia rozlanego.	Nie podano ABN podkreślają brak możliwości jednoznacznego określenia czasu trwania terapii modulującej RRMS. Decyzja dotycząca przerwania leczenia powinna być podejmowana indywidualnie, przy uwzględnieniu poniższych kryteriów:
Francja Prescrire 2012	Avonex PEN - wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, przeznaczony do jednorazowego użytku	Nie podano	Zalecenia: Avonex PEN – wstrzykiwacz półautomatyczny, napełniony interferonem beta-1a jest rekomendowany jako wygodna forma podawania leku dla pacjenta z SM (zamiast dotychczas stosowanej ampolkostrzykawki). Rekomendacja sygnowana jako „eventuellement utile” (fr. eventuellement utile)	Nie podano
CADTH 2013	SM-postać RRMS	Nie podano	CDEC rekomenduje IFNB w terapii RRMS. Jako wstępne leczenie zalecany jest GA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest terapia IFN-beta. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFNB lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia GA.	Nie podano.
AAN 2002	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III	AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu. Leczenie zmniejsza liczbę rzutów, opóźnia postęp choroby i niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFNB jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania.	Nie podano.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM, zidentyfikowano 7 rekomendacji zagranicznych agencji oceny technologii medycznych: PTAC 2010, 2011, 2012; PBAC 2011; HAS 2010; SMC 2003 oraz NICE 2002, w których odnoszono się do finansowania produktu leczniczego Avonex w leczeniu SM. Należy

zauważyć, iż jedynie 3 z nich (HAS 2010, SMC 2003 oraz PBAC 2011) dotyczyły tylko ocenianego produktu leczniczego. Pozostałe (3 rekomendacje PTAC oraz NICE 2002) oceniały zasadność finansowania ze środków publicznych różnych leków modyfikujących przebieg choroby, wymieniając wśród nich Avonex. Rekomendacje HAS 2010 oraz SMC 2003 były rekomendacjami pozytywnymi, przy czym HAS podkreślił brak dowodów poświadczających długotrwałą skuteczność ocenianego leku w odniesieniu do długofalowego zapobiegania postępu niepełnosprawności, zaś SMC zaznaczył, iż lek ten jest finansowany z zastosowaniem RSS. Również rekomendacja PBAC 2011 jest rekomendacją pozytywną, jednakże dotyczy ona innej formacji ocenianego produktu leczniczego (w postaci fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza). Zgodnie z treścią 3 rekomendacji PTAC Avonex, jako jeden z leków modyfikujących przebieg choroby, jest finansowany w leczeniu chorych na RRMS z wynikiem EDSS poniżej 2 pkt. Natomiast rekomendacja NICE z 2002 r., wskazuje, iż z uwagi na stosunek skuteczności do efektywności kosztowej IFNB oraz GA, nie są one rekomendowane do stosowania w terapii SM w Anglii i Walii. Jednakże ze względu na możliwość, iż przerwanie prowadzenia terapii tymi lekami, może skutkować obniżeniem jakości życia chorych na SM, leczonych obecnie IFNB i GA, jako standardowym leczeniem lub w przebiegu uczestnictwa w badaniu klinicznym. Dlatego też Departament Zdrowia i Zgromadzenie Narodowe Walii ustanowiły instrumenty podziału ryzyka dla zainteresowanych firm farmaceutycznych w celu finansowania tych leków stosowanych u części pacjentów ze SM (dokumentu Department of Health: *The Risk Sharing Scheme for Disease Modifying Therapies in MS*). W ramach tego dokumentu do leczenia IFNB są kwalifikowani chorzy: pacjentom z RRMS, pod warunkiem, że są spełnione następujące cztery warunki: pacjent jest w stanie chodzić samodzielnie, wystąpiły u niego co najmniej dwa istotne klinicznie rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat, jest w wieku ponad 18 lat, a także chorym z SPMS, którzy: mogą przejść co najmniej 10 m z lub bez pomocy, mieli minimum 2 rzuty, powodujące niesprawność w przeciągu ostatnich 2 lat, mieli minimalny wzrost stopnia niepełnosprawności, przez stopniowy postęp choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz mają powyżej 18 lat.

[Źródło: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215803/rss.pdf, data dostępu: 03.04.2014 r.]

W poniższej tabeli opisano jedynie rekomendacje refundacyjne odnoszące się bezpośrednio do ocenianego produktu leczniczego.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Australia/ listopad 2011	Finansowanie leku Avonex w nowej postaci 30 µg IFNB-1a w postaci jednodawkowego fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza (pena) na tych samych zasadach co pierwotna postać tego leku (roztwór do wstrzykiwań).	<u>Zalecenia:</u> Jest to rekomendacja pozytywna. <u>Brak uzasadnienia.</u>
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja/ 2 lipiec 2010	Avonex w leczeniu SM - ponowna ocena stosowania interferonu beta i octanu glatirameru w stwardnieniu rozsianym.	<u>Zalecenia:</u> Komitet Przejrzystości rekomenduje dalsze finansowanie produktu leczniczego Avonex w leczeniu chorych na SM zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oraz dawkowaniem. Poziom refundacji: 65% Jednakże podkreślono fakt, braku dowodów na długotrwałą skuteczność ocenianego leku w odniesieniu do długofalowego zapobiegania niepełnosprawności, dlatego też faktyczna korzyść, wynikająca z jego stosowania u chorych na SM, zalicza się do poziomu III. <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność produktu leczniczego Avonex jest stosunkowo niewielka: częstość zaostrzeń choroby zmniejsza się o 30%, zaś progresja niepełnosprawności jest nieco wolniejsza – w badaniach krótkookresowych. Natomiast skuteczność w odniesieniu do długofalowego zapobiegania progresji stopnia niepełnosprawności pozostaje niejasna. Ponadto nie ustalono dotąd kryteriów zaprzestania terapii ocenianym lekiem, ale należy zauważyć, iż ma on akceptowalny profil bezpieczeństwa. Avonex charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem skuteczności/zdarzenia niepożądane.
Scottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja/ 10 listopada 2003	Stosowanie leku Avonex w leczeniu RRSM.	<u>Zalecenia:</u> SMS rekomenduje stosowanie leku Avonex w leczeniu chorych na RRSM. <u>Uzasadnienie:</u> Jest to inna postać leku o zawierającego IFNB-1a w postaci proszku do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Dostarczany jest on w tej samej cenie co poprzednia postać, przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Avonex w leczeniu RRMS – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTN 2012	+			-	
		PTSR 2009	+			Rekomendacja dotyczy populacji pediatrycznej- IFNB-1a wymieniany jest jako jedną z opcji leczenia RRMS, na którą zapada większość dzieci.	
	Europa	Ghezzi 2010	+			IFNB-1a stanowi opcje terapeutyczną w I oraz II linii leczenia RRMS..	
	Niemcy	AWMF 2012	+			IFNB zalecana sa jako terapia z wyboru w RRMS.	
		MSTCG 2006	+				
	Wielka Brytania	NICE 2003, 2004		+		Określone warunki do spełnienia dla pacjentów chcących przyjmować IFNB. Podano kryteria przerwania terapii.	
		ABN 2009	+			-	
	Francja	Prescrire 2012	+			Rekomendacja dotyczyła nowego urządzenia do wstrzykiwania preparatu Avonex (Avonex PEN)	
	Kanada	CADTH 2013	+			-	
	USA	AAFP 2004	+			-	
AAN 2002, 2011		+			-		
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2011	+			Rekomendacja dla leku Avonex w postaci fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza (pena).	
	Francja	HAS, 2010	+			Podkreślono brak dowodów na skuteczność leku Avonex w długofalowym zapobieganiu postępowi niepełnosprawności u chorych na SM	
	Szkocja	SMC 2003	+			Finansowany z uwzględnieniem RSS	

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

11. Opinie ekspertów




Opinie ekspertów klinicznych

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska ekspertów oraz przedstawicieli organizacji pacjenckich, nadesłanych do AOTM, w sprawie finansowania produktu leczniczego Avonex w leczeniu stwardnienia rozlanego bez administracyjnych ograniczeń czasu trwania terapii. Cytaty z powyższych stanowisk zostały zapisane kursywą.

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Avonex w leczeniu stwardnienia rozlanego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych**	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu**
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	<i>Leczenie stwardnienia rozlanego (SM) interferonem beta-1a (Avonex) oraz octanem glatirameru jest podstawową formą terapii chorych z postacią remitująco-rzutową SM-u. Wymienione wyżej leki zostały zarejestrowane podobnie jak inne produkty lecznicze interferonu beta-1b i interferonu beta-1a do leczenia SM-u bez żadnych ograniczeń odnośnie czasu trwania terapii. Ogólnie obowiązujące zasady postępowania wskazują, że</i>	<i>Przedstawiony Program wprowadza bardzo potrzebną zmianę w stosunku do poprzednio obowiązującego: znosi sztuczne arbitralne ograniczenie czasu terapii, co było niezgodne z obowiązującymi na całym świecie zasadami oraz niezgodne z podstawową zasadą w medycynie, że o włączeniu i długości leczenia powinien decydować stan kliniczny pacjenta. W obecnym Programie zostały rygorystycznie określone warunki włączenia, przedłużenia leczenia oraz warunki jego</i>

⁸ Na podstawie danych Eurostat za rok 2012 - za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach $\pm 15\%$ PKB per capita Polski (patrz komunikat AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=830>)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych**	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu**
	leczenie powinno być włączone jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania i kontynuowane do czasu gdy jest ono skuteczne. Przedstawiony Program jest zgodny z obowiązującą zasadą.	wyłączenia. Podstawą zaprzestania leczenia w obecnej wersji Programu jest stwierdzenie nieskuteczności stosowanej terapii poprzez ściśle zdefiniowane parametry kliniczne (przejęcie w postaci wtórnie postępującą lub narastanie niesprawności ocenianej w skali EDSS powyżej 4,5).
<p>Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej</p>	<p><u>Istnieją niepodważalne dowody na to, że terapia immunomodulująca stwardnienia rozsianego z zastosowaniem preparatów interferonu (w tym Avonex) (...) zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (Freedman 2008, Coppola 2006, Johnson, 2000). Wszystkie obowiązujące wytyczne dotyczące leczenia SM zalecają stosowanie terapii immunomodulujących tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych (np. wytyczne NICE CG8⁹; oraz uaktualnienie badań MSAA z 2013 r¹⁰). Równocześnie wiadomo, że przerwanie skutecznej terapii immunomodulującej powoduje szybki nawrót choroby oraz pogorszenie stanu u ponad 70% pacjentów (Siger 2011). Z tego powodu celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej SM powyżej 60 mies., pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia.</u></p>	<p>Moje własne doświadczenie wskazuje, że <u>stosowanie terapii immunomodulującej tak długo, jak długo jest skuteczną wiąże się ze znaczącym zmniejszeniem chorobowości pacjentów ze stwardnieniem rozsianym</u>. Zmniejsza liczbę rzutów choroby, koniecznych hospitalizacji, oraz tempo narastania niepełnosprawności. Z tego powodu <u>finansowanie terapii immunomodulującej SM powyżej 60 mies., pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia, jest uzasadnione</u>.</p>
	<p>Na podstawie badań retrospektywnym i obserwacji wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IFNB-1a i 1b w leczeniu SM. Stwierdzono: zmniejszenie liczby rzutów. Stosowanie IFNB jest terapią I-go wyboru w leczeniu RRSM u osób < 18 r.ż.</p> <p>Estymując wyniki badań obserwacyjnych na chorych dorosłych, eksperci proponują stosowanie terapii modyfikującej przebieg SM jak najwcześniej w wieku rozwojowym w postaciach RRSM, w celu zmniejszenia liczby rzutów i opóźnienia powstawania zmian w OUN.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nie ma żadnych badań kontrolowanych dotyczących leczenia interferonami beta (1a i 1b) i GA w dziecięcych postaciach SM. W badaniach obserwacyjnych potwierdzono jednak skuteczność tych leków w tej grupie wiekowej. 2. Brak jest opublikowanych danych na temat dłuższych niż 54-miesięczne okresy leczenia interferonami populacji dziecięcej i młodzieżowej (...). 3. Ze względu na występowanie częstszych rzutów w postaciach dziecięcych SM (2-3x większe ryzyko niż w populacji osób dorosłych) (Gorman et al., 2009) i krótsze przerwy między rzutami w porównaniu do osób dorosłych czas leczenia nie powinien być ograniczany ! (...) 5. W chwili obecnej najistotniejszą kwestią jest potrzeba kontynuacji leczenia interferonami przez osoby, które ukończą lat 18. Najważniejsze byłoby płynne „przechodzenie” tych chorych pod opiekę neurologów zajmujących się programem terapeutycznym dla chorych dorosłych bez oczekiwania i ponownej kwalifikacji.
	<p>Lek jest zaakceptowany w leczeniu rzutowo reemisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Obecnie nie ma danych wynikających z badań klinicznych, które określają okres leczenia. Opierać się można jedynie na rejestrach. Można więc uznać, że jeżeli nawet po przekroczeniu 5 lat pacjent jest w fazie rzutowo/remisyjnej, dobrze odpowiada na lek, terapia jest skuteczna. Jeżeli jednak przechodzi w fazę wtórnie postępującą i ma utrwaloną niesprawność (EDSS 4,5) leczenie już nie będzie skuteczne, nawet jeżeli są zaostrzenia. Nie ma dowodów, że lek jest skuteczny w fazie wtórnie postępującej.</p> <p><u>Tak więc leczenie powyżej 5 lat jest uzasadnione i powinno być refundowane.</u></p>	<p>Uważam za słuszne finansowanie powyżej 5 lat, jeżeli nie ma fazy postępującej. Kryterium 4,5 EDSS jest przyjęte arbitralnie, ale moim zdaniem słusznie. Lek nie wpływa na fazę postępującą choroby.</p>
	<p>Avonex jest podstawowym lekiem pierwszo liniowym w terapii SM. Istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność w okresie powyżej 60 miesięcy stosowania. We <u>wskazaniach</u></p>	<p>Avonex jest jednym z preparatów interferonu beta zarejestrowanym do leczenia postaci rzutowo-reemisyjnej SM (RR SM). Skuteczność leku w okresie krótko terminowym została dokładnie określona w</p>

⁹ <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10930/46699/46699.pdf>

¹⁰ http://www.mysaa.org/PDFs/MSAA_Research_Update_2013.pdf

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych**	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu**
[REDAKTOWANE]	<u>rejestracyjnych nie ma ograniczeń czasowych w zakresie stosowania tego leku u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM.</u>	badaniach klinicznych. Istnieją wiele opracowań naukowych na temat skuteczności tego leku w dłuższych okresach czasu, w tym powyżej 60 mies. Wskazują one jednoznacznie, iż lek u pacjentów odpowiadających na jego działanie utrzymuje działanie terapeutyczne w wieloletnich okresach czasu. Taka też jest praktyka we wszystkich krajach świata.
[REDAKTOWANE]	W długookresowych badaniach obserwacyjnych, u chorych przyjmujących IFNB-1a wykazano: - zmniejszenie liczby rzutów choroby, przy braku znaczących różnic pomiędzy badaniami [badanie Trojano 2005]; - po 15 latach terapii, mniejszy średni wynik EDSS (4,4 punktu w porównaniu z 5,7 punktu; p=0,011), mniejszą średnią zmianę wyniku w skali EDSS w porównaniu z początkiem obserwacji - czyli mniejszy postęp niesprawności (2,3 w porównaniu z 3,3 punktu; p=0,011), oraz lepszą QoL [badanie Bermel 2010].	<u>Środowisko pacjentów reprezentowanych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego wyraża oczekiwanie, iż pacjenci nie będą pozbawieni dostępu do leczenia refundowanego ze względu na ograniczenia administracyjne czasu terapii, zaś w przypadku gdy ocena stanu neurologicznego i ocena wyników rezonansu wskazuje na skuteczność leku, będą oni leczeni tak długo, jak długo terapia w przypadku konkretnego pacjenta pozostaje skuteczna.</u> Jakkolwiek AOTM nie występuje w obecnej ocenie o dane pozostałych preparatów z grupy interferonów, PTSR stoi na stanowisku, iż wszystkie preparaty stosowane obecnie w leczeniu do 60 miesięcy w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” (w tym Rebif, Betaferon, Extavia) powinny być docelowo stosowane w ww. wskazaniu. Jest to szczególnie istotne dla pacjentów leczonych skutecznie w ramach programu lekowego preparatami innymi niż wskazane w przedmiotowej ocenie.
[REDAKTOWANE]	<u>IFNB-1a należy do standardu postępowania w rzutowo-remisyjnej postaci SM. Jak wynika z wieloletnich 15 letnich badań jest on dobrze tolerowany, znacznie poprawia jakość życia chorych, zmniejsza ich niepełnosprawność (...)</u> Należy jednocześnie podkreślić, że lek jest stosunkowo bezpieczny, jest obecny na rynku od 1996 roku (rejestracja). Oznacza to, że jest w użyciu prawie dwie dekady. Znane są efekty długotrwałego jego używania Co również istotne, nie są znane żadne źródła podające konieczność ograniczenia czasu podawania IFNB-1a. Standardy określają dokładnie algorytm postępowania: <u>kryteria wyłączenia pacjenta z terapii z chwilą gdy pacjent nie reaguje na leczenie. W tych kryteriach nie ma żadnych określeń ram czasowych podawania leku.</u>	Lek należy do złotego standardu w leczeniu osób z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Jest stosowany jako lek pierwszej linii. <u>Powinien być stosowany tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie.</u>

* opinia dotyczy populacji dzieci i młodzieży leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10: G 35”

** podkreślenia własne analityka AOTM

W opinii wszystkich ekspertów brak jest argumentów przeciw finansowaniu wnioskowanego produktu leczniczego w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych. Jak podaje prof. Jóźwiak: „nie ma rzeczowych argumentów wskazujących na niecelowość finansowania terapii immunomodulującej SM powyżej 60 miesięcy, przy założeniu skuteczności leczenia.” Jako argumenty, przemawiające za finansowaniem terapii produktem leczniczym Avonex, eksperci wymienili m.in.: fakt, iż IFNB (razem z octanem glatirameru) są terapią pierwszego wyboru w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM – ze względu na stwierdzoną skuteczność m.in. w zmniejszeniu liczby rzutów, brak ograniczeń rejestracyjnych dla tego leku w odniesieniu do długości trwania terapii, światowe wytyczne oraz praktyka wskazują, że leczenie powinno być rozpoczęte jak najszybciej oraz kontynuowane do czasu gdy jest ono skuteczne, zaś jego wcześniejsze przerwanie powoduje szybki nawrót choroby oraz pogorszenie się stanu u ponad 70% chorych. Zgodnie ze stanowiskiem [REDAKTOWANE] powyższe argumenty dotyczą również populacji chorych na SM pomiędzy 12 a 18 r.ż. W opinii ekspertów zapisy, znajdujące się w uzgodnionym projekcie programu lekowego, są właściwe, a przyjęcie, jako jedno z kryteriów wyłączenia z programu, stanu klinicznego ocenianego na 4,5 punktu w skali EDSS jest słuszne, ze względu na brak skuteczność ocenianego leku w terapii postaci postępującej SM. Poza powyższymi argumentami Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR), występujące jako przedstawiciel pacjentów, podkreśliło, iż chorzy na SM oczekują, że „pacjenci nie będą pozbawiani dostępu do leczenia refundowanego ze względu na ograniczenia administracyjne czasu terapii, zaś (...) będą oni leczeni tak długo, jak długo terapia w przypadku konkretnego pacjenta pozostaje skuteczna”. Ponadto PTSR podkreśla, w swoim stanowisku, iż zniesienie ograniczenia administracyjnego

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.03.2014 r. znak: MZ-PLA-460-12499-1080/LP/14 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Avonex, interferon beta-1a roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, kod EAN 5909990008148

Wnioskowane wskazanie: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis, MS*) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozsianych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie białej z początkowo przemijającymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi.

Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys. Roczną zapadalność na MS w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Ogólna populacja chorych szacowana jest na ok 40-60 tys. osób. Natomiast liczba dorosłych osób chorujących z rzutowo-remisyjną postacią MS nie jest znana. Od 2,7 do 5% przypadków MS rozpoczyna się w wieku rozwojowym. Dziecięca i młodzieńcza postać SM, ze względu na perspektywę wieloletniego przebiegu schorzenia, budzi szczególne zainteresowanie zwłaszcza w kontekście możliwości leczenia immunomodulacyjnego. Określenie „pediatryczna forma stwardnienia rozsianego” odnosi się do dzieci i młodzieży pomiędzy 11. a 18. r.ż. i łączy dotychczas używane terminy stwardnienia rozsianego o wczesnym początku oraz dziecięcej formy MS. U znacznej większości pacjentów pediatrycznych choroba ma przebieg nawracająco-zwalniający (ang. *relapsing-remitting, RR*). Leczenie farmakologiczne MS ma na celu spowolnieniem postępu choroby oraz jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów i polega na zapobieganiu wystąpieniom rzutów choroby lub wydłużeniu czasu do wystąpienia rzutów. W trakcie występujących rzutów stosuje się leczenie objawowe mające na celu znoszenie objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecają terapię modyfikującą przebieg choroby, która polega na podaniu preparatów IFNB-1a, IFNB-1b lub GA nie wskazując bezpośrednio leku, który powinien być zastosowany w pierwszej kolejności. Wg najnowszych wytycznych ww. terapię mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W żadnej z rekomendacji nie zdefiniowano maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia. Wg odnalezionych wytycznych czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo jak długo terapia jest skuteczna i bezpieczna.

Podobnie w opinii ekspertów zarówno IFNB ja i GA należą do standardu postępowania w RRSM. Żadna z technologii komparatywnych nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych w terapii RRMS powyżej 60 miesięcy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Załączona do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Avonex analiza kliniczna, dotyczyła oceny skuteczności długoterminowej terapii IFNB, w tym IFNB-1a (drogi podania: s.c. oraz i.m.) oraz IFNB-1b (podanie podskórne s.c.). Ze względu na fakt, iż autorzy przedłożonej AKL nie odnaleźli, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, randomizowanych badań klinicznych, które spełniałyby kryteria włączenia do tejże analizy, jako dowody na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, zaprezentowali oni badania o najwyższym możliwym stopniu wiarygodności, w których czas obserwacji/interwencji obejmował horyzont 5 lat i więcej. Ostatecznie wnioskodawca włączył, w przebiegu wykonanego przeglądu systematycznego, 20 badań obserwacyjnych (opisanych w 26 publikacjach). W AWA przedstawiono jedynie szczegółowy opis tych badań, które przeprowadzone zostały głównie w populacji chorych na RRMS, leczonych tylko lub m.in. IFNB-1a w podaniu domięśniowym oraz w których okres

prowadzenia leczenia przekraczał 60 miesięcy, zaś wyniki były raportowane w co najmniej tym punkcie czasowym. W związku z powyższym w AWA opisano 5 badań: ASSURANCE (publikacja *Bermel 2010*), *Shirani 2012*, *Trojano 2006*, *Trojano 2007* oraz *Patti 2006*. Ponadto ze względu na treść, przesłanej do AOTM, opinii jednego z ekspertów praktyki klinicznej, przedstawiono również wyniki badania *Ghezzi 2009*, które zostało przeprowadzone w populacji pediatrycznej (chorzy poniżej 16 r.ż. uczestniczących w badaniu ITEMS), zaś czas trwania terapii IFNB wynosił 5,9 lat. W pozostałych badaniach czas prowadzenia leczenia IFNB wynosił od 5,1 lat (badanie *Shirani 2012*) do 12,1 lat (badanie ASSURANCE). Ponadto dwa obserwacyjne badania dwuramienne (ASSURANCE oraz *Patti 2006*) zostały przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych z RRMS, pierwotnie zrandomizowanych do badań klinicznych, którzy następnie przeszli do długoterminowej otwartej fazy obserwacji (*follow-up*).

Ze względu na istotną heterogeniczność włączonych do AKL wnioskodawcy badań, wynikającą z różnic w charakterystyce początkowej populacji w zakresie: długości trwania choroby, wieku pacjentów, liczby rzutów choroby w ostatnim roku, wyjściowego wyniku w skali EDSS, dawki oraz okresu obserwacji, jak również różnic w jakości poszczególnych badań, np.: w opisie utraty chorych z badania, odpowiednio długiego okresu obserwacji, czy też różnic w protokołach poszczególnych badań – włączano zarówno badania jedno- jak i wieloramienne, jak również różnic w definicjach punktów końcowych), wnioskodawca przedstawił jedynie jakościową syntezę wyników.

Skuteczność długoterminowej terapii IFNB powyżej 60 miesięcy w populacji pacjentów dorosłych

Rzuty choroby

W badaniu *Trojano 2006* wykazano, po dostosowaniu otrzymanych wyników do zmiennych zakłócających, iż w grupie chorych leczonych IFNB przez dłużej niż 4 lata oraz w grupie pacjentów leczonych przez 2-4 lat w porównaniu do grupy chorych leczonych krócej niż 2 lata wystąpiła redukcja wystąpienia rzutu choroby. Redukcja ryzyka wyniosła odpowiednio: 38% (95%CI: 18%; 52%), oraz 81% (95%CI: 73%; 86%), $p < 0,001$, a różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

W badaniu *Patti 2006* raportowano średnią roczną liczbę rzutów w postaci zmiany punktowej. Stosowanie IFNB-1a i.m., jak i IFNB-1b s.c. wiązało się ze znamiennej statystycznie redukcją średniej liczby rzutów w porównaniu z okresem poprzedzającym terapię. Natomiast mediana do wystąpienia rzutu u pacjentów leczonych IFNB1a i.m. była niewiele dłuższa niż w grupie IFNB-1b, różnica pomiędzy grupami nie była znamiennej statystycznie.

Ocena stopnia niepełnosprawności za pomocą skali EDSS

W badaniu ASSURANCE (publikacja *Bermel 2010*) w grupie leczonej IFNB-1a i.m. vs. grupa nieleczona IFNB(-) wykazano niższy średni końcowy wynik w skali EDSS (4,4 punkty vs. 5,7 punktu) oraz niższą średnią zmianę wyniku w skali EDSS w porównaniu z początkiem obserwacji, co świadczy o zahamowaniu postępującej niesprawności (2,3 vs. 3,3 punktu). Różnica pomiędzy grupami była znamiennej statystycznie ($p=0,011$ dla obu punktów końcowych). Ponadto w grupie przyjmującej obecnie IFNB pogorszenie stanu sprawności pacjenta o co najmniej 3 pkt w skali EDSS odnotowano u istotnie statystycznie ($p=0,006$) mniejszego odsetka pacjentów w grupie IFNB(+) vs. IFNB(-) (48,2% vs 72,7%).

W badaniu *Shirani 2012* wykazano, iż odsetek chorych z EDSS równym 4 pkt wyniósł 18,6% w grupie leczonej IFNB względem 8,6% i 29,5% względem kolejno równoczesnej grupy kontrolnej, nieprzyjmującej IFNB i historycznej grupy kontrolnej. Natomiast stopniem niepełnosprawności, określonym jako 6,0 pkt w skali EDSS, charakteryzowało się odpowiednio 10,8%, 5,3% oraz 23,1% pacjentów z każdej z grup.

Również w badaniu *Trojano 2007*, wykazano, iż odsetek chorych, ze stopniem niepełnosprawności określonym na 4 pkt w skali EDSS, wyniósł 20,5% w grupie leczonej IFNB względem 27,8% w grupie nieleczonej interferonem, zaś odsetek pacjentów z EDSS równym 6,0 pkt wyniósł odpowiednio 7,7% oraz 12,4%.

Natomiast w badaniu *Patti 2006* średnia zmiana wyniku w skali EDSS w horyzoncie obserwacji (6 lat) wyniosła ok. 1 pkt u pacjentów leczonych IFNB-1a i.m. i była porównywalna ze zmianą w grupie pacjentów leczonych IFNB-1b.

Progresja choroby (PD) i przejście choroby w postać SPMS

Jedynie w badaniu ASSURANCE progresję choroby, oceniano jako odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby, zdefiniowany jako zmiana wyniku w skali EDSS o mniej niż 1 pkt. Wykazano w nim, iż stosowanie IFNB-1a i.m. przez średnio 12,1 roku zapobiega progresji choroby u 26,8% pacjentów w porównaniu do 16,7% pacjentów, którzy byli leczeni przez średnio 6,4 roku. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Natomiast w badaniu *Trojano 2006* wykazano, iż w grupie chorych, leczonych IFNB przez ponad 4 lata oraz przez 2-4 lat względem grupy pacjentów, otrzymujących leczenie przez mniej niż 2 lata, nastąpiła redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby. Redukcja ryzyka wyniosła kolejno: 77% (95%CI: 70;83), $p < 0,001$ oraz 22% (95%CI: 2; 38), $p < 0,05$, a różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie.

Ponadto w badaniu *Trojano 2007* wykazano, iż czas od pierwszej wizyty do momentu przejścia choroby w postać SPMS był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej IFNB przez średni okres czasu 5,7 roku w porównaniu do grupy nieleczonej, (HR = 0,38 (95%CI: 0,24; 0,58), $p < 0,0001$).

W badaniu *Patti 2006* raportowano odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby. Wyniósł on 61,5% w grupie pacjentów otrzymujących IFNB-1a i.m. i był zbliżony do odsetka pacjentów z grupy IFNB-1b wynoszący 63,64%, natomiast progresję obserwowano odpowiednio u 38,4 i 36% pacjentów.

Jakość życia

Jakość życia oceniano jedynie w badaniu ASSURANCE. Wykazano w nim, dla grupy chorych stosujących obecnie IFNB-1a i.m., lepszą jakość życia wg kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 oraz niższy stopień zależności od pomocy osób trzecich wg skali VAS. Ponadto wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść pacjentów stosujących IFNB-1a i.m. odnośnie komponenty kwestionariusza SF-36, dotyczącej: zdrowia fizycznego (53,0 vs 27,7; $p < 0,001$), ograniczeń związanych ze zdrowiem fizycznym (46,0 vs 27,8; $p < 0,05$), ogólnej percepcji zdrowia (64,0 vs 51,4; $p < 0,05$) oraz aktywności towarzyskiej (83,9 vs 68,0; $p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic odnośnie do pozostałych obszarów (witalność, stan emocjonalny, zdrowie psychiczne, ból fizyczny).

Skuteczność długoterminowej terapii w populacji dzieci i młodzieży powyżej 12 r.ż. 11

Odnośnie skuteczności IFNB-1a i.m. w populacji pediatrycznej powyżej 12 r.ż. na podstawie badania *Ghezzi 2009* wykazano spadek częstości rzutów choroby oraz zahamowanie postępu niepełnosprawności w czasie terapii. Pozytywny efekt kliniczny obserwowano zarówno w grupie przyjmującej ocenianą interwencję, jak też do interferonów beta 1a oraz 1b) albo GA.

W prezentowanych powyżej badaniach IFNB-1a i.m. wykazywał skuteczność odnośnie hamowania postępu choroby mierzoną wzrostem wartości punktowej EDSS. Wprawdzie obserwowano wzrost wyniku EDSS, względem wartości wyjściowej, nie osiągał on jednak wartości uznawanej za istotną klinicznie (granica istotności klinicznej została określona na podstawie badania *Patti 2006* jako wartość ≥ 1 pkt).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu ASSURANCE raportowano 14 zgonów, spośród których 6 wystąpiło w ramieniu pierwotnej randomizacji do grupy leczonej IFNB-1a i.m., zaś pozostałych 8 w grupie placebo. Mediana czasu do zgonu pacjentów początkowo leczonych IFNB-1a i.m. wynosiła 12,4 roku, natomiast dla pacjentów przydzielonych początkowo do grupy placebo 6,9 roku. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W badaniu *Patti 2006* nie zamieszczono informacji na temat odsetka pacjentów, u których nastąpiły określone działania niepożądane, stwierdzono jedynie, że w grupie leczonej przez 6 lat IFNB-1a i.m. istotnie częściej niż w grupie stosującej przez ten czas IFNB-1b występowały bóle głowy, natomiast w grupie IFNB-1b istotnie statystycznie częściej zdarzały się przypadki reakcji w miejscu wkłucia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie do występowania pozostałych działań niepożądanych.

W badaniu *Ghezzi 2009* zamieszczono informacje o występujących działaniach niepożądanych dla 30 z 77 pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do ramienia IFNB-1a (okres *follow-up* $4,7 \pm 2,0$ lat). U 19% pacjentów obserwowano objawy grypopodobne, bóle głowy (19,5%), bóle mięśni (9,1%), uporczywe zmęczenie (6,5%), reakcje w miejscu podania (6,5%), zaburzenia wyników testów laboratoryjnych (5,2%).

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 2 komunikaty FDA skierowane do pracowników ochrony zdrowia, zawierające alerty bezpieczeństwa dla IFNB-1a i.m. zbieżne z ostrzeżeniami zamieszczonymi w ChPL Avonex i dotyczące możliwości wystąpienia depresji, myśli samobójczych i/lub pojawienie się nowych lub pogorszenie wcześniej występujących zaburzeń psychicznych oraz możliwości wystąpienia hepatotoksyczności. W wyniku wyszukania kontrolnego Agencji nie odnaleziono dodatkowych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa, nie uwzględnionych przez wnioskodawcę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

¹¹ **Komentarz analityków AOTM:** Ze względu na fakt, iż w ChPL Avonex podano informację, iż nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu Avonex u dzieci poniżej 12 roku, w AKL przedstawiono wyniki badania *Ghezzi 2009* dla populacji powyżej 12 r.ż.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności prowadzenia terapii interferonem beta 1-a bez ograniczeń czasowych (proponowany zakres refundacji w ramach programu lekowego) w porównaniu z terapią ograniczoną do maksymalnie 5 lat (obecny zakres refundacji w ramach programu lekowego) stosowaną w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oceniany wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dotyczy oceny produktu leczniczego Avonex, interferon beta roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml; wnioskowane wskazanie dotyczy oceny zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) związanych z finansowaniem leków immunomodulujących, w szczególności interferonu beta-1a i.m. (produktu leczniczego Avonex), w programie leczenia stwardnienia rozsianego w przypadku całkowitego zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w tym programie. Obecnie wg obowiązującego prawa czas leczenia w ww. programie lekowym jest ograniczony maksymalnie do 60 miesięcy (5 lat), także w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie, wnioskowana zmiana dotyczy zniesienia ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii do 60 miesięcy.

Oceniana technologia medyczna jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach programów lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego” gdzie maksymalny czas terapii pacjenta trwa do 60 miesięcy. Wnioskodawca postuluje we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto, o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej w której jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Szczegółowe uwagi i propozycje zmian do przedłożonego wraz wnioskiem projektu programu przedstawiono w rozdziale 7. *Uwagi do zapisów programu lekowego*

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne polskie oraz światowe zalecają stosowanie terapii IFNB-1a obok innych leków immunomodulujących u chorych z RRMS dorosłych jak i dzieci. W trakcie analizy pełnych tekstów rekomendacji nie odnaleziono informacji, które ograniczałyby czas trwania terapii IFNB oraz wskazywały jednoznacznie na preferowaną drogę podania leku tj i.m. lub s.c. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie leczenia IFNB tak długo jak utrzymuje się efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane.

Odnaleziono jedną rekomendację odnoszącą się bezpośrednio do stosowania IFNB-1a i.m. (Avonex). Prescrire zaleca leczenie pacjentów z SM IFNB-1a i.m w postaci ampułkostrzykawek (forma preparatu podlegająca niniejszej ocenie), jednocześnie zwraca uwagę, iż forma podanie leku za pomocą pena może być wygodniejsza dla pacjentów.

13. Źródła

Problem zdrowotny

- Kurtzke 1983** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444.
- Lewis 2012** *Neurologia Merritta* pod red. Lewis, Rowland. Elsevier 2012
- Loma 2011** Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:409-416.
- Losy 2013** *Stwardnienie rozsiane* pod red. J. Losy. Czelej 2013
- Pierzchała 2009** Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozlanego; *Wiadomości lekarskie*, 2009, LXII, 1; 37-41;
- Pokryszko-Dragan 2010** Pokryszko-Dragan A. Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozlanego – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne. *Neurologia Dziecięca* Vo I. 19/2010, nr 37, 55-60 http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf
- Pokryszko-Dragan 2010** Pokryszko-Dragan A. Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozlanego – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne. *Neurologia Dziecięca* Vo I. 19/2010, nr 37, 55-60 http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf
- Pugliatti 2006** Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 Jul;13(7):700-22.
- Selmaj 2005** Leczenie przyczynowe stwardnienia rozlanego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. Tom 1, Nr 3 (2005)
- Selmaj 2011** Selmaj, J. *Neurol. Sci.*, 2011, 303:50-2
- Szczeklik 2013** Szczeklik A., Gajewski P. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013*
- Walczak 2008** Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A

Rekomendacje kliniczne

- (MSTCG), 2006, 2008** Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations EMSP - European MS Platform.
- AAN 2011** 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. 2011.
- ABN 2009** Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis Revised (2009) http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final%281%29.pdf
- AWMF 2012** DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf
- Banwell 2011** Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient <http://www.sickkids.ca/brainnetwork/Portals/0/speakers/Banwell-nrneurol.pdf>
- CADTH/CED AC 2013** Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013, Volume 1, Issue 2C.
- EMSP 2008** Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis. Current therapeutic recommendations. 2008 <http://www.emsp.org/attachments/article/134/2therapy08.pdf> http://www.emsp.org/attachments/article/73/mstcgimmunomod_therapies_updateemsp111207final.pdf
- Ghezzi, 2010** The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010 Oct;16(10):1258-67.
- IPMSSG 2010** Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants.
- IRF 2010** Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedstidning/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm
- NICE 2013** Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (NICE technology appraisal guidance 127). 2007 (2010), 2013 <http://www.nice.org.uk/Search.do?x=27&y=19&searchText=multiple+sclerosis&newsearch=true>
- PMSSG 2010** Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. http://www.neurology.org/content/68/16_suppl_2/S54
- Prescrire 2012** Avonex® Pen° : premier interféron bêta en stylo jetable pour la sclérose en plaques
- Prescrire 2009** Glatamater. With longer follow-up.: still no proven benefit in multiple sclerosis. <http://www.english.prescrire.org/en/0C44274713606CCC324C3F1613B7D1B5/Download.aspx>
- PTN 2012** http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=4&indeks_art=24&fraz=stwardnienie%20rozlane
- PTSR 2009** http://www.dobropowraca.pl/cms/images/stories/dobro/pdf/Dzieci_tez_maja_SM.pdf
- RACGP 2011** Multiple sclerosis. Diagnosis, management and prognosis <http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2011/December/201112sang.pdf>

Analiza kliniczna

- ASSURANCE** Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, i in. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England).

- 2010; 16(5):588–596
- Ghezzi 2009** Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci.* 2009 Jun;30(3):193-9
- Patti 2006** Patti F, Pappalardo A, Florio C, i in. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta neurologica Scandinavica.* 2006; 113(4):241–247
- Shirani 2012** Shirani A, Zhao Y, Karim ME, i in. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2012; 308(3):247–256.
- Trojano 2006** Trojano M, Paolicelli D, Lepore V, i in. Italian Multiple Sclerosis Database Network. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 2006; 27 Suppl 5:S358–361.
- Trojano 2007** Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, i in. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Annals of neurology.* 2007; 61(4):300–306.

Analiza ekonomiczna

- Analiza AOTM 2007** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. http://www.archiwum.aotm.gov.pl/pliki/bad/hta/Raport_CUA_%20SM_v1.01_fin.pdf (data dostępu: 8.04.2014)
- Analiza NICE 2006** Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf> (data dostępu: 8.04.2014)
- Badanie AFFIRM** Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf> (data dostępu: 8.04.2014)
- Becker 2011** Becker RV 3rd, Dembek C. Effects of cohort selection on the results of cost-effectiveness analysis of disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP.* 2011; 17(5):377–381.
- Bell 2007** Bell C, Graham J, Earnshaw S, i in. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP.* 2007; 13(3):245–261.
- Dembek 2013** Dembek C, White LA, Quach J, i in. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care.* 2013;
- Gani 2008** Gani R, Giovannoni G, Bates D, i in. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *PharmacoEconomics.* 2008; 26(7):617–627.
- Gani 2008** Gani R, Giovannoni G, Bates D, i in. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *PharmacoEconomics.* 2008; 26(7):617–627.
- Goldberg 2009** Goldberg LDD, Edwards NC, Fincher C, i in. Comparing the cost-effectiveness of disease-modifying drugs for the first-line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of managed care pharmacy: JMCP.* 2009; 15(7):543–555.
- GUS 2010** Trwanie życia 1990-2010. Główny Urząd Statystyczny. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (data dostępu: 7.04.2014).
- Janković 2009** Janković SM, Kostić M, Radosavjević M, i in. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Ba kan country in socioeconomic transition. *Vojnosanitetski Pregled. Military-Medical and Pharmaceutical Review.* 2009; 66(7):556–562.
- Kobelt 2006** Kobelt G. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2006; 77(8):918–926.
- Milanese 2005** Milanese C, Beghi E, Giordano L, i in. A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: preliminary results. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 2005; 26 Suppl 4:S171–173.
- Nikfar 2013** Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, i in. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *Daru: journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences.* 2013; 21(1):50.
- Noyes 2011** Noyes K, Bajorska A, Chappel A, i in. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology.* 2011; 77(4):355–363.
- Nuijten 2010** Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clinical therapeutics.* 2010; 32(4):717–728.
- Orme 2007** Orme M, Kerrigan J, Tyas D, i in. 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.
- Patti 2006** Patti F, Pappalardo A, Florio C, i in. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta neurologica Scandinavica.* 2006; 113(4):241–247.
- Patzold 1982** Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurologica Scandinavica.* 1982; 65(4):248–266.
- Pokorski 1997** Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *Journal of Insurance Medicine (New York, N.Y.).* 1997; 29(2):101–106.
- Portaccio** Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, i in. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple

2008	sclerosis. European neurology. 2008; 59(3-4):131–135.
Prosser 2003	Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, i in. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis. 2003; 9(3):311–319.
Prosser 2004	Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, i in. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2004; 7(5):554–568.
Prosser 2006	Prosser L. The Cost Effectiveness of Treatments for Multiple Sclerosis. Cambridge, MA: Harvard University. 2006
Rio 2005	Rio J, Tintoré M, Nos C, i in. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. Journal of neurology. 2005; 252(7):795–800.
Ruggieri 2003	Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, i in. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2003; 24(5):361–364.
Tappenden 2001	Tappenden P, Chilcott J, O'Hagan A., Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Sheffield: Centre for Bayesian Statistics in Health Economics, School of Health and Related Research (SchHARR), 2001 Jul. 2001
Tappenden 2006	Tappenden, McCabe, Simpson, i in. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in the management of relapsing/remitting and secondary-progressive multiple sclerosis. Agency for Healthcare Research and Quality http://www.cms.gov/Medicare/Demonstration-Projects/DemoProjectsEvalRpts/downloads/MMA641_Multiple_Sclerosis.pdf
Tappenden 2009	Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, i in. Cost-effectiveness of disease-modifying therapies in the management of multiple sclerosis for the Medicare population. Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2009; 12(5):657–665.
Trojano 2005	Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, i in. The IFNB treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2005; 26 Suppl 4:S179–182.
UK MS Survey 2005	Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf (data dostępu: 8.04.2014)
Rekomendacje refundacyjne	
HAS 2010	Haute Autorite de Sante: COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 2 juin 2010: AVONEX 30 µg/0,5 ml, solution injectable; Seringue pré-remplie + aiguille, B/4 (CIP: 343 232-6) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/avonex_-_ct-1863.pdf (data dostępu: 8.04.2014)
PBAC 2011	NOVEMBER 2011 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) MEETING OUTCOMES – Positive Recommendations http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-11/nov-2011-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf (data dostępu: 8.04.2014)
SMC 2003	Scottish Medicines Consortium: Avonex® Liquid (Interferon beta 1a) (No. 58/03) Biogen Ltd 10 November, 2003; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Avonex.pdf (data dostępu: 7.04.2014)

14. Załączniki

Zal.1.	[Redacted]
Zal.2.	[Redacted]
Zal.3.	[Redacted]
Zal.4.	[Redacted]
Zal.5.	[Redacted]