



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Copaxone (octan glatiramery)
we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie
roziane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach
programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego
(ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią
aktualnego programu 60 miesięcy**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-5/2014

Data ukończenia: 25 kwietnia 2014

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

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: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

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

<p>AAFP – (ang. American Academy of Family Physicians)</p> <p>AAN – (ang. American Academy of Neurology)</p> <p>ABN – (ang. Association of British Neurologists) Stowarzyszenie Brytyjskich Neurologów</p> <p>AE – analiza ekonomiczna</p> <p>AEK – analiza efektywności klinicznej</p> <p>AGDHA - (ang. Australian Government Department of Health and Ageing)</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>APD – analiza problemu decyzyjnego</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>AWFM – (ger. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)</p> <p>BIA – (ang. budget impact analysis) analiza wpływu na budżet</p> <p>CADTH - (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</p> <p>CDEC – (ang. Canadian Drug Expert Committee)</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności</p> <p>CZN – cena zbytu netto</p> <p>DDD - (ang. Defined Daily Doses) – zdefiniowana dawka dobową leku</p> <p>EDSS – (ang. Expanded Disability Status Scale)</p> <p>ELMMB – (ang. East Lancashire Medicines Management Board)</p> <p>GA – (ang. Glatiramer acetate) octan glatirameru</p> <p>HAS - (fr. Haute Autorité de Santé) francuska agencja rządowa ds. zdrowia (odpowiedn k AOTM)</p> <p>IFN - interferon</p> <p>i.m. – (ang. intramuscular) domięśniowo</p> <p>IMDs – (ang. immunomodulatory drugs) leki immunomodulujące</p> <p>IRF – (dn. Institut for Rational Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose)</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>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.)</p> <p>MD – (ang. – Mean Difference) średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MS - (ang. multiple sclerosis) stwardnienie rozsiane</p> <p>MSPS – (hiszp. Ministerio de Sanidad y Política Social)</p> <p>MSTAC – (ang. Multiple Sclerosis Treatment Assessments Committee)</p> <p>NNT – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>PBS – (ang. Pharmaceutical Benefits Scheme)</p> <p>PHARMAC – (ang. Pharmaceutical Management Agency)</p> <p>PL – program lekowy</p> <p>PTSR - Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego</p> <p>PTAC – (ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee)</p> <p>PTN - Polskie Towarzystwo Neurologiczne</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>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)</p> <p>RR – (ang. – Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>RRMS – (ang. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego</p> <p>s.c. – (ang. subcutaneous) podskórną</p> <p>SPMS – (ang. secondary progressive multiple sclerosis) postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego</p> <p>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</p> <p>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.)</p> <p>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.)</p> <p>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</p>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	6
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	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	21
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	33
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.	
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	55
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	59
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	68
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	69
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	69
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	73
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	74
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	74

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	78
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	80
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	85
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	85
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	88
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	89
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	90
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	90
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	91
9.1. Rekomendacje kliniczne	91
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	91
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	91
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	94
11. Opinie ekspertów.....	94
12. Kluczowe informacje i wnioski	98
13. Źródła.....	103
14. Załączniki	107

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-12499-1081/LP/14
z dnia 05.03.2014 r.

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)

Lek: Copaxone (octan glatirameru), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 20 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065

Wnioskowane wskazanie: leczenie chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy

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)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Teva Pharmaceuticals Ltd., Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: nd

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Bayer Pharma AG - Betaferon (interferon beta-1b)
 2. Biogen Idec Limited – Avonex (interferon beta-1a)
 3. Merck Serono Europe Ltd. - Rebif (interferon beta-1a)
 4. Novartis Europharm Ltd. - Extavia (interferon beta-1b)
-

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-460-12499-1081/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 z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 20 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.

Wraz z pismem zlecającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia (zestawienie z aktualnie obowiązującym programem lekowym znajduje się w rozdziale 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją), a także komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienie rozlanego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii, ██████████, Kraków 2014;
- Analiza ekonomiczna octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, ██████████, Kraków 2014
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienia rozlanego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii, ██████████, Kraków 2014;
- Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Copaxone®, ██████████, Kraków, luty 2014.

W wyniku weryfikacji przedłożonych analiz, stwierdzono zgodność przedstawionej dokumentacji z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań.

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

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
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) (dawki i opakowania wymienione poniżej) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 roku życia oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu "Leczenie stwardnienia rozlanego", z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych 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 lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru”.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego”. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za wskazane objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego”. Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu. Prezes Agencji sugeruje rozszerzenie obowiązującego programu poprzez

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

	<p>Rada uważa, że wyniki badań u osób dorosłych wskazują na podobną skuteczność i ryzyko działań niepożądanych, jak w przypadku innych leków refundowanych w tym wskazaniu, przy mniejszych kosztach. Brak jest badań randomizowanych dotyczących grupy wiekowej 12-18 lat, ale istniejące dowody niższej jakości uzasadniają jego (octanu glatirameru – przyp. analityka) stosowanie także w tej grupie.</p>	<p>wykreślenie w kryteriach kwalifikacji do leczenia zapisu „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta” oraz obniżenie kryterium wiekowego z 18. do 12. lat. Zdaniem Prezesa Agencji, wyniki badań przeprowadzonych u osób dorosłych wskazują na podobną skuteczność jak i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku innych leków refundowanych w tym wskazaniu, a przy mniejszych kosztach. Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, pomimo braku badań z randomizacją dotyczących grupy wiekowej 12 – 18-latków, istniejące dowody niższej jakości uzasadniają stosowanie octanu glatirameru we wnioskowanym wskazaniu w tej grupie wiekowej.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” [przy zastosowaniu interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru – przyp. analityka], w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p>Uzasadnienie: W proponowanym programie leczenia stwardnienia rozsianego prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w stanowiskach z 23. sierpnia 2007 r. i 6. sierpnia 2008 r. Po zapoznaniu się z przedstawionymi dowodami naukowymi Rada podtrzymuje dotychczasowe stanowiska dotyczące leków stosowanych w programie. Ponadto nowy program likwiduje błędy aktualnie prowadzonego programu takie, jak punktacja faworyzująca młodszych pacjentów, dopuszcza do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia i wydłuża maksymalny czas leczenia do 5 lat.</p>	<p>Zalecenia: „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” [przy zastosowaniu interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru – przyp. analityka], jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia.”</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), w zakresie oraz na warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia. 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 (istotnie redukują liczbę rzutów choroby i opóźniają jej progresję) oraz stosunkowo bezpieczne. Prezes Agencji nie wnosi uwag do zmian proponowanych w projekcie nowelizowanego programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.</p>
<p>Stanowisko RK nr 85/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji nr 70/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: 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.</p> <p>Uzasadnienie: Pozytywna opinia Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” z wykazu świadczeń gwarantowanych ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji tego programu. Szczegółową argumentację w zakresie zasadności kwalifikacji nowego programu zawarto w odrębnym stanowisku (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 86/2011 z dnia 26. września 2011 r.).</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących.</p> <p>Uzasadnienie: 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, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących. Obecnie obowiązujący program</p>

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

		zdrowotny wymaga wprowadzenia zmian ukierunkowanych na zwiększenie dostępności pacjentów do przedmiotowej terapii.
Uchwała RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	<p>Zalecenia: 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.</p> <p>Uzasadnienie: 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 wskaźników do stosowania glatirameru i dążenie do obniżenia kosztów tego leku.</p>	bd
Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna nie zaleca finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru.</p> <p>Uzasadnienie: Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.</p>	bd

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Interferon beta 1-a (Avonex, Rebif) oraz interferon beta 1-b (Betaferon)		
Stanowisko RK Nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych [w tym preparatów Avonex, Rebif i Betaferon – przyp. analityka].</p> <p>Uzasadnienie: W proponowanym programie leczenia stwardnienia rozsianego prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w stanowiskach z 23. sierpnia 2007 r. i 6. sierpnia 2008 r. Po zapoznaniu się z przedstawionymi dowodami naukowymi Rada podtrzymuje dotychczasowe stanowiska dotyczące leków stosowanych w programie. Ponadto nowy program likwiduje błędy aktualnie prowadzonego programu takie, jak punktacja faworyzująca młodszych pacjentów, dopuszcza do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia i wydłuża maksymalny czas leczenia do 5 lat.</p>	<p>Zalecenia: „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” [w tym preparatami Avonex, Rebif i Betaferon – przyp. analityka], jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia.”</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), w zakresie oraz na warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do przedmiotowego zlecenia. 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 (istotnie redukują liczbę rzutów choroby i opóźniają jej progresję) oraz stosunkowo bezpieczne. Prezes Agencji nie wnosi uwag do zmian proponowanych w projekcie nowelizowanego programu zdrowotnego „Leczenie</p>

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

		stwardnienia rozsianego”.
Stanowisko RK nr 85/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji nr 70/2011 z dn. 26 września 2011 r.	<p>Zalecenia: 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.</p> <p>Uzasadnienie: Pozytywna opinia Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” z wykazu świadczeń gwarantowanych ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji tego programu. Szczegółową argumentację w zakresie zasadności kwalifikacji nowego programu zawarto w odrębnym stanowisku (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 86/2011 z dnia 26. września 2011 r.).</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących.</p> <p>Uzasadnienie: 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, regulowanych przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148, z późn. zm.), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących. Obecnie obowiązujący program zdrowotny wymaga wprowadzenia zmian ukierunkowanych na zwiększenie dostępności pacjentów do przedmiotowej terapii.</p>
Uchwała RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r.	<p>Zalecenia: „Uznając, iż stosowanie interferonu beta w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM jest interwencją o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności Rada rekomenduje jej finansowanie 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.</p> <p>Uzasadnienie: Jest to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.</p>	
Fingolimod (Gilenya)		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r. Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa AOTM	<p>Zalecenia: 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 (...)</p> <p>Uzasadnienie: 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).</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) (...). Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p>
ORP nr 220/2012 z dnia 08 października 2012 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa, że nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne.</p> <p>Uzasadnienie: Gilenya (fingolimod) jest doustnym lekiem nowej generacji przeznaczonym dla chorych cierpiących z powodu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, po niepowodzeniu leczenia I-rzutowego. Mimo, że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Kompetentne stowarzyszenia</p>	-

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

	medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.	
Natalizumab (Tysabri)		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z szybko rozwijającą się, ciężką, ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej (...)</p> <p><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 rozsianym, u których proces chorobowy jest bardzo aktywny. Jest lekiem innowacyjnym, pierwszym przeciwciałem monoklonalnym dopuszczonym do stosowania u chorych z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”.</p> <p><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.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r., Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 19/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><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.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego 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.</p> <p><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.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

ICD-10 G35 Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznanym etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Powszechnie uważa się, że MS 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 MS 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 rozsianego wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postaci choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części *Klasyfikacja*). Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występujących objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

Epidemiologia

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania MS 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 MS 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 MS, 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 dobrego 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.

Etiologia i patogeneza

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju MS 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 zmienne rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych. (...) „W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej znaczenie odgrywają geny wrażliwości i odporności na MS powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej. Zwiększona częstość występowania schorzenia u członków rodzin zdaje się potwierdzać teorię o podłożu genetycznym choroby. Za dodatkowe potwierdzenie tej teorii uznać należy współwystępowanie MS u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych” [Losy 2007].

Klasyfikacja

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

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 przemęczeniu, 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 MS

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
niedowłady 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 zmęczeniowy	50	2
podwójne widzenie	30	8
dyzartria	25	1
dysfagia	10	0

Ponadto istnieją warianty MS, 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 niedowładu czterokończynowego, z zajęciem ośrodką 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 ośrodką oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania, u pozostałych przebieg choroby ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny.

Obraz kliniczny

Objawy MS są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów MS 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 zmęczenia¹. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym MS jest, 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 [Szczeklik 2010]. 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

W ocenie stanu klinicznego chorych na MS 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 MS

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) EDSS	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. Według skali: 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) 1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS 2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1) 2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1) 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

¹ <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/20> (dostęp w dniu 08.04.2014 r.)

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

Nazwa skali	Opis skali
	<p>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, a bo 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 ki ka 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 rozlanego.</p>
<p>Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawn ości w stwardnieniu rozlanym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite) MSFC</p>	<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) (T25FW),</p> <p>b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg)</p> <p>c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).</p>

Diagnostyka

Diagnozowanie MS 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)

Do diagnostyki MS stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego 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 rozsianego zasadniczo składa się z:

- 1) leczenia rzutu 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 [w tym oceniana technologia: octan glatirameru – przyp. analityka], leki immunosupresyjne,
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne”.

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 MS

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

U znacznej większości pacjentów pediatrycznych MS 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 niekorzystne czynniki prognostyczne, podobnie jak w przypadku dorosłych pacjentów. Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej MS 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 MS o wczesnym początku jest łagodniejszy i kolejne stopnie niepełnosprawności osiągnane są po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych. Jednak wieloletnie obserwacje chorych na MS 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: Szczeklik 2013, Pokryszko-Dragan 2010, Lewis 2012, Rowlan 2005, Losy 2013, Kurkowska-Jastrzębska 2007; Mirowska 2007, Losy 2007, Zaborski 2000, Selmaj 2005, Członkowska 2006, MSS 2008, Berkow 1995, Cegielska 2006, Losy 2007, Pugliatti 2006, Pierzchała 2009, Loma 2011, Kurtzke 1983, Walczak 2008, Siger 2011]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 20 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkach po 1 ml), kod EAN 5909990071065
Substancja czynna	octan glatirameru
Droga podania	s.c.
Mechanizm działania	Mechanizm działania octanu glatirameru u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie jest w pełni wyjaśniony. Uważa się, że produkt działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych, które obecnie uważa się za odpowiedzialne za patogenezę stwardnienia rozsianego. Badania na zwierzętach oraz na pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że po podaniu octanu

	glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.
--	--

[Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone – tekst zatwierdzony 03.2013 r.]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<p>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p> <p>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>1. 12.12.2006 r.</p> <p>2. 12.12.2006 r.</p>
Wszystkie zarejestrowane wskazania	<p>Produkt Copaxone jest wskazany w leczeniu pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. clinically definite multiple sclerosis CDMS); • ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis) do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby). W badaniach klinicznych charakteryzowało się to wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Produkt Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą.
Wskazanie objęte refundacją	leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, max 60 mcy*
Wnioskowane wskazanie	leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego, bez ograniczenia czasowego*
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><i>Dorośli:</i> zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułkostrzykawka), podawana we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.</p> <p><i>Dzieci i młodzież (12-18 lat):</i> codziennie 20 mg podawane podskórnie</p> <p><i>Dzieci <12 r. ż.:</i> produkt Copaxone nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku:</i> Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu Copaxone u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:</i> Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem produktu Copaxone u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek</p> <p>Należy udzielić pacjentom szkolenia w zakresie technik samodzielnego wstrzykiwania produktu. Personel medyczny powinien nadzorować pierwsze samodzielne wstrzyknięcie produktu oraz obserwować pacjenta przez okres 30 minut po wstrzyknięciu. W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia miejscowego podrażnienia, codziennie należy wybierać inne miejsce wstrzyknięcia. Miejscami, w które pacjent powinien samodzielnie dokonywać wstrzyknięć są brzuch, ramiona, biodra oraz uda.</p>
Przeciwwskazania	<p>- poniżej 12 r. ż.,</p> <p>- u pacjentów z nadwrażliwością na octan glatirameru lub mannitol,</p> <p>- u kobiet w ciąży</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

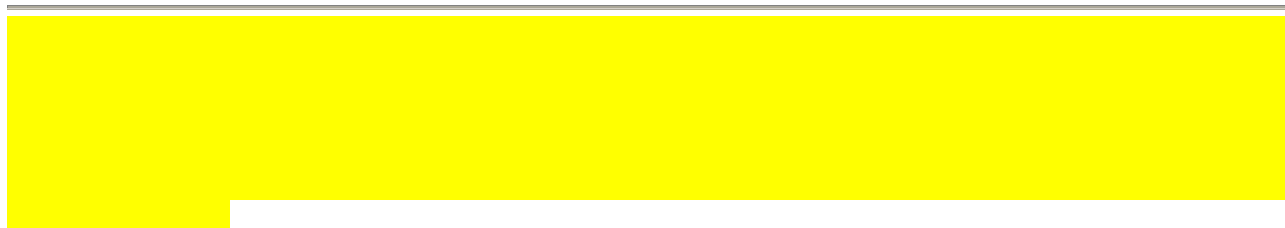
*- szczegółowe wskazania określają kryteria włączenia i wykluczenia z PL, przedstawione w Tabeli 8.

[Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone – tekst zatwierdzony 03.2013 r.]

Status rejestracyjny w Stanach Zjednoczonych

Copaxone (octan glatirameru) został dopuszczony do obrotu 20.12.1996 r. Zgodnie z ulotką zaktualizowaną 03.08.2013 r., Copaxone był wskazany do zmniejszania częstości nawrotów u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, w tym u pacjentów, którzy doświadczyli pierwszego epizodu klinicznego i mają cechy MRI zgodne ze stwardnieniem rozsianym. Zgodnie z ulotką zaktualizowaną 28.01.2014 r. Copaxone jest wskazany do stosowania u pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-forms of multiple sclerosis). W USA Copaxone ma status leku sierocego, we wskazaniu: zmniejszanie częstości nawrotów u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego.

[Źródło: strona internetowa FDA: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>; <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/Li> [stsofOrphanProductDesignationsandApprovals/UCM135132.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020622s089lbl.pdf); http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020622s089lbl.pdf (data dostępu 10.04.2014 r.)]



2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted] *

[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze elementy wnioskowanego i aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”, w zakresie stosowania octanu glatirameru.

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego i aktualnie obowiązującego programu lekowego w zakresie stosowania octanu glatirameru

Nazwa programu	„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” - program wnioskowany	„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” - program aktualnie obowiązujący ²
Określenie czasu leczenia w programie i kryteria kontynuacji leczenia	[redacted]	<p>Leczenie trwa do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 60 miesięcy.</p> <p>Po 12 miesiącach każdego roku trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:</p> <p>1) liczba i ciężkość rzutów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub wzrost o 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 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego); <p>2) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5, - 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0; <p>3) zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdych 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),

² 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.)

	<p>2) [redacted]</p> <p>3) [redacted]</p>	<p>- więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;</p> <p>4) przejście rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego we wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane, w skali EDSS powyżej 6 punktów.</p> <p>Kryteria przedłużenia leczenia interferonem beta lub octanem glatirameru o kolejne 12 miesięcy, nie więcej jednak niż do 60 miesięcy leczenia:</p> <p>1) brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS o 0,5 pkt lub o 1 pkt w jednym do trzech układów funkcjonalnych) lub 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych), lub</p> <p>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</p> <p>3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu kontrastowym wykonanym rezonansem magnetycznym (nie więcej niż jedna zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2) z gadoliną.</p>
Kryteria włączenia do programu	[redacted]	<p>1) wiek od 12 roku życia;</p> <p>2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman i wsp. 2005); włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście;</p> <p>3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;</p> <p>4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę;</p>
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	[redacted]	<p>Przeciwwskazania do stosowania octanu glatirameru.</p> <p>1) pierwotne przeciwwskazania dla stosowania octanu glatirameru (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):</p> <p>a) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol,</p> <p>b) współtowarzysząca inna postać choroby;</p> <p>2) brak skuteczności leczenia, zgodnie z ust. 5;</p> <p>3) ciąża</p>
Kryteria wyłączenia z programu (zakończenia udziału w programie)	[redacted]	<p>1) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol;</p> <p>2) współtowarzysząca inna postać choroby;</p> <p>3) obciążenie innymi schorzeniami, które mogą zmniejszyć skuteczność leczenia;</p> <p>4) ciąża.</p>
Dawkowanie i sposób	[redacted]	<p><u>Dawkowanie octanu glatirameru</u></p> <p>Zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.</p>

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

<p>podawania</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p><u>Dawkowanie u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18 roku życia przyjmującej codziennie octan glatirameru podawany podskórnym jest podobny do obserwowanego u dorosłych.</p> <p>Nie opublikowano wytycznych omawiających stosowanie leków immunomodulujących w odniesieniu do dzieci. Octan glatirameru można od razu podawać w dawkach, jakie zaleca się osobom dorosłym.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>1. badania laboratoryjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badania biochemiczne w tym oceniające funkcję nerek, wątroby, TSH; 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 do 30 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 mózgoworodzeniowym. <p>przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące; u dzieci i młodzieży kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące</p> <p>2. rezonans magnetyczny – po każdym 12 miesiącach leczenia bez i po kontraście.</p>
<p>Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozlanego interferonem beta i octanem glatirameru</p>	<p>[REDACTED]</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) czas trwania choroby <ul style="list-style-type: none"> 0 - 3 lat - 6 pkt 3 - 6 lat - 4 pkt 6 - 10 lat - 2 pkt powyżej 10 lat - 1 pkt 2) postać choroby rzutowa bez objawów ubytkowych - 5 pkt 3) liczba rzutów choroby w ostatnim roku: <ul style="list-style-type: none"> 3 i więcej - 5 pkt 1 - 2 - 4 pkt brak rzutów - 1 pkt 4) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) - objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu (świadczenioborca samodzielnie chodzący) <ul style="list-style-type: none"> EDSS 0 – 2 - 6 pkt EDSS 2,5 – 4 - 5 pkt EDSS 4,5 – 5 - 2 pkt EDSS powyżej 5 - 1 pkt

Uwagi analityków AOTM:

Najważniejsze zmiany w proponowanym PL w stosunku do obecnie obowiązującego obejmują:

- [redacted]

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 i in.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 19 rekomendacji odnoszących się do standardów terapii MS, w tym 3 dotyczące populacji pediatrycznej. Charakterystykę rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej. W I linii terapii rzutowo-remisyjnej postaci MS, zarówno w przypadku dorosłych, jak i dzieci, zalecane postępowanie obejmuje podanie substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFN β -1a/ IFN β -1b lub octanu glatirameru, które zgodnie z wytycznymi mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFN β). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć zmianę leku na inny. Jedynie Prescrire, w dokumencie z 2009 roku, nie rekomenduje stosowania GA w leczeniu RRMS z powodu braku dowodów na wyższą skuteczność w porównaniu do IFN β -1a w obniżaniu częstości zaostrzeń choroby oraz możliwe poważne reakcje w miejscu podania leku.

Żadna z rekomendacji klinicznych nie definiowała maksymalnego czasu leczenia interferonami beta bądź GA. Większość rekomendacji określało możliwe przyczyny i definiowało kryteria modyfikacji lub przerwania leczenia interferonem beta lub GA. Wszystkie rekomendacje odnoszące się do przerwania leczenia interferonem beta/GA podkreślały, że taką decyzję powinien zawsze podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo jak długo jest wykazywana skuteczność stosowanego leczenia.

Najczęstsze przyczyny zmiany leczenia bądź jego przerwania to: brak odpowiedzi na leczenie, występowanie poważnych działań niepożądanych, nieprzestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjenta, przejście RRMS w postać wtórnie postępującą, utrata zdolności poruszania się, ciąża bądź chęć zajścia w ciążę, dwukrotne stwierdzenie wysokiego miana przeciwciał neutralizujących (dotyczy interferonów beta).

Zdaniem ekspertów klinicznych, którzy przekazali swoją opinię, standardem leczenia w ocenianym wskazaniu, rekomendowanym przez wytyczne postępowania klinicznego, jest zastosowanie IFN β -1a/ IFN β -1b lub octanu glatirameru, które, w ich opinii, charakteryzują się podobną skutecznością i kosztem terapii.

Zgodnie z wykazem leków refundowanych na dzień 1 marca 2014 r. (załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r.)³, produkty lecznicze: Copaxone (octanu glatirameru), Avonex (IFN β -1a), Rebif (IFN β -1a), Betaferon (IFN β -1b) oraz Extavia (IFN β -1b) są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie Stwardnienia Rozsianego (ICD-10 G 35)”, zakładającego maksymalny czas terapii do 60 miesięcy. Aktualnie, jak podkreślają eksperci, powyżej tego okresu, pacjent musi opłacać swoją terapię sam lub pozostaje bez aktywnej terapii do czasu pogorszenia stanu klinicznego.

³ W Obwieszczeniu MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. dodano drugą prezentację produktu leczniczego Avonex z UCZ analogiczną jak dla opakowania dotychczasowego; pozostałe informacje pozostają bez zmian.

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

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
Polska Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 2005, 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 IFNβ-1a i IFNβ-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 MS stosowane w pierwszej linii leczenia: rekombinowany IFNβ-1a (Avonex), rekombinowany IFNβ-1b (Betaferon, Extavia), naturalny IFNβ-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 IFNβ trwały 2 lub 3 lata, przedłużone badania otwarte wskazują, że długoterminowe odległe wyniki leczenia są jeszcze korzystniejsze. Podano natomiast <u>kryteria</u> , 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 Rozsianego, 2009	Stwardnienie rozsiane 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 rozsianym. Trzy interferony (Avonex, Betaseron, Rebif) są stosowane w terapii wszystkich rzutowych rodzajów stwardnienia rozsianego. Copaxone można od razu podawać w dawkach, jakie zaleca się np. dorosłym chorym.	Nie podano.
Świat Yamout, 2013	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozsianego	Rekomendacje oparte na EBM i doświadczeniu klinicznym	Zalecane leki: •interferon beta-1a, -1b (leczenie inicjujące); • octan glatirameru (leczenie inicjujące); •fingolimod (w Europie jako druga linia leczenia; może być stosowany w pierwszej linii leczenia u pacjentów, u których istnieje przeciwwskazanie do stosowania interferonów lub pacjentów bojących się igieł)	Nie podano. Podkreśla się, że atutem GA i IFNβ jest udowodnione długotrwałe bezpieczeństwo stosowania.
Świat Banwell, 2011	Terapie dla MS: Postępowanie u pacjentów pediatrycznych	Na podstawie bazy PubMed oraz doświadczeń własnych autorów przeglądu	Interferony beta (IFNβ) oraz octan glatirameru (GA) są rekomendowane w leczeniu stwardnienia rozsianego (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 IFNβ na GA lub odwrotnie) lub przejście do silniejszej terapii.	Nie podano. Ocena skuteczności i tolerancji leczenia po każdym 6 mies. leczenia IFNβ lub GA. <u>Należy przerwać leczenie IFNβ 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 IFNβ w przypadku:</u> •Utrzymującej się obecności przeciwciał neutralizujących anty-IFNβ •utrzymującego się wysokiego poziomu AST, ALT (więcej niż dwa razy ponad normalny poziom) •utrzymującego się zbyt niskiego poziomu białych krwinek

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
				<ul style="list-style-type: none"> obecności ciężkich, utrzymujących się reakcji przypominających grypę braku tolerancji zastrzyków. <p><u>Należy przerwać leczenie GA w przypadku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> utrzymującej się reakcji nadwrażliwości braku tolerancji zastrzyków. <p>W sytuacji „nieodpowiedniej odpowiedzi” na leczenie pierwszej linii rozważyć należy przejście do silniejszej terapii.</p>
Świat International Pediatric MS Study Group (IPMSSG), 2007	Pediatria forma RRMS	Na podstawie badań prospekt., kohortowych	IPMSSG rekomenduje stosowanie IFNβ i GA, w I linii leczenia, jeśli nie ma przeciwwskazań, terapia powinna zostać wdrożona jak najwcześniej.	<p>Nie podano.</p> <p>Należy rozważyć <u>zmianę leczenia</u> w przypadku występowania poważnych skutków ubocznych, nieprzestrzegania zaleceń lekarza przez pacjenta lub u pacjenta nieodpowiadającego na leczenie.</p>
Europa Ghezzi, 2010	Postępowanie w MS u dzieci: consensus europejski	Badania otwarte i wyniki uzyskane w wyspecjalizowanych ośrodkach	IFNβ 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 IFNβ 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	<p>Nie podano.</p> <p>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.</p>
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.	<p>Nie podano.</p> <p><u>Dotychczas nie ustalono minimalnego ani maksymalnego czasu leczenia.</u></p> <p>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).</p> <p>Jak dotąd brak jest zaleceń co do ryzyka prowadzenia długotrwałej terapii GA.</p>
Niemcy Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006.	Aktualne zalecenia terapeutyczne dotyczące eskalacji leczenia immunomodulującego	Rekomendacja wydana na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	<u>Zalecenia:</u> podstawowymi środkami leczniczymi stosowanymi w terapii MS 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	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.

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
2008	w stwardnieniu rozsianym		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	Długofalowe dane na temat <u>GA</u> podawanego <u>codziennie podskórnie (okres obserwacji = 10 lat)</u> nie ujawniły żadnych nowych niepożądanych działań związanych z terapią i potwierdziły korzyści z wczesnego leczenia.
Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2003, 2004, 2014	Leczenie stwardnienia rozsianego w podstawowej i specjalistycznej opiece zdrowotnej;	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	<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.). W maju 2012 r. pojawił się szkic aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, treść sugeruje wzięcie pod uwagę części populacji pediatrycznej (powyżej 16 roku życia): Planowana data publikacji zaktualizowanych wytycznych: październik 2014 r.	Nie podano. Jest prawdopodobne, że u pacjentów z MS aktualnie rutynowo leczonych IFNβ 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. Pacjentom z MS, którym zaoferowano leczenie interferonem beta lub GA powinno się przekazać i omówić przed rozpoczęciem leczenia następujące <u>kryteria przerwania terapii:</u> 1. wystąpienie nietolerowanych przez pacjenta skutków ubocznych 2. zajście w ciążę lub staranie się o zajście w ciążę 3. wystąpienie dwóch rzutów choroby w okresie 12 miesięcy 4. przejście RRMS w postać wtórnie postępującą z obserwowanym wzrostem niepełnosprawności utrzymującej się powyżej okresu sześciu miesięcy utrata zdolności poruszania się z pomocą lub bez pomocy, która utrzymuje się przez okres dłuższy niż sześć miesięcy.
Wielka Brytania Association of British Neurologists (ABN), 2009	Stwardnienie rozsiane	Nie podano	<u>Zalecenia:</u> ABN rekomenduje stosowanie GA i IFNβ pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 roku życia (nieodpuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego; 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 rozsianego.	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: •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

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
				<p>znacznego stopnia (EDSS ≥ 7 pkt),</p> <ul style="list-style-type: none"> •pozytywny wynik testu na przeciwciała neutralizujące NAb, w szczególności gdy występuje w połączeniu z wyżej wymienionymi klinicznymi kryteriami <p><u>Decyzja o rozpoczęciu i przerwaniu leczenia jest podejmowana przez neurologa w porozumieniu z pacjentem. Nie jest możliwe określenie dla wszystkich pacjentów kryteriów przerwania leczenia. Przedstawiono kilka kryteriów, które należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o przerwaniu leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 przerwanie leczenia. 2. Rozwój wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego 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.
<p>Francja</p> <p>Prescrire, 2009</p>	Skuteczność leczenia stwardnienia rozsianego 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 IFN β -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 IFN β w przypadku braku dostępu do lepszych opcji terapeutycznych.	Nie podano.
<p>Dania</p> <p>Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010</p>	Leczenie modyfikujące przebieg choroby – stwardnienie rozsiane	Rekomendacja wydana na podstawie badania klinicznego III fazy	IRF rekomenduje stosowanie w I linii leczenia stwardnienia rozsianego 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.
<p>Chorwacja</p> <p>Croatian Society for Neurovascular Disorders of Croatian Medical Association,</p>	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozsianego	Nie podano	<p>Zalecane leki I linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a, -1b; • octan glatirameru; <p>Zalecane leki II linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natalizumab; 	Nie podano.

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
Croatian Society of Neurology of Croatian Medical Association, Referral Center for Demyelinating Diseases of the CNS, Kes 2012			<ul style="list-style-type: none"> • fingolimod; • azathioprina; • cyklofosfamid; • mitoxantron; • mycophenolate mofetil 	
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: IFNβ-1a, IFNβ-1b, GA.	Nie podano.
Kanada Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013	Stwardnienie rozlane - postać RRMS	Nie podano	CDEC rekomenduje IFNβ oraz GA w terapii RRMS. Jako wstępne leczenie zalecany jest GA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest leczenie IFNβ. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFNβ 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 (NMSS), 2014	Zalecenia dotyczące terapii modyfikującej przebieg RRMS. Leczenie dziecięcej postaci MS.	Terapie zarejestrowane przez FDA w RRMS	Lekami pierwszego rzutu są interferony oraz GA, a także natalizumab, fingolimod, teriflunomid, dimetyl fumaratu. Inne leki modyfikujące przebieg choroby to: mitoxantron. Stabardem leczenia dziecięcej postaci MS są interferony oraz GA. Opcję terapeutyczną mogą stanowić: krótkookresowa terapia skojarzona, dodatek kortykosteroidów, dożylna immunoglobulina, wymiana plazmy, natalizumab.	Nie podano.
USA Konsensus panelu ekspertów – Miller 2012	Postępowanie w leczeniu stwardnienia rozlanego	Na podstawie wcześniejszych wytycznych AAN 2002 i NICE 2003	Panel ekspertów rekomenduje IFNβ-1a i.m., IFN β-1b s.c., IFNβ-1a s.c. i octan glatirameru jako podstawowe leki (tzw. <i>platform therapy</i>) stosowane w I linii RRMS	Nie podano. Interferony beta i GA zdefiniowano jako „ <i>platform therapy</i> ” - środki zapewniające podstawowe działanie immunomodulujące, które mogą być podawane przez dłuższy okres czasu. Nie odniesiono się jednak bezpośrednio do czasu trwania terapii.
USA American Academy of Family Physicians (AAFP), 2004	Diagnostyka i postępowanie w stwardnieniu rozlanym	Na podstawie konsensusu, powszechnie przyjętej praktyki, opinii lub serii przypadków	AAFP rekomenduje stosowanie IFNβ, podobnie jak GA w pierwszej linii leczenia chorych na RRMS z możliwością zamiany IFNβ na GA (II linia leczenia) w przypadku pacjentów, którzy niewystarczająco odpowiadają na leczenie lub nie tolerują leczenia IFNβ. GA w dawce 20 mg podskórnie raz na dobę powoduje zmniejszenie częstości nawrotów MS o około jedną trzecią, powoduje spadek o jedną trzecią aktywności zapalnej obrazie MRI. Rutynowa kontrola laboratoryjna u pacjentów leczonych GA nie jest konieczna.	Nie podano.
USA American Academy of Neurology (AAN), 2002, 2011	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III	AAN rekomenduje stosowanie IFNβ, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu . W grupie IFN wyróżniono: IFNβ-1b (Betaseron) oraz IFNβ-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie IFNβ, 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	Nie podano.

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

Kraj /region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
			<p>efekt terapeutyczny IFNβ 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 prawdopodobnie mniejsza podczas stosowania IFNβ-1a I w porównaniu z IFNβ-1b. Obecność NAb może być powiązana ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej leczenia IFNβ.</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 stwardnienie rozsiane >60 mcy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we 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
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Wymienione produkty lecznicze (Copaxone, Avonex) zgodnie z ich charakterystyką produktu mogą być stosowane tylko w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.	Nie ma takiej technologii. Do I - szej linii leczenia stosowane są produkty lecznicze interferon beta la, interferon beta lb i octan glatirameru.	Ceny wymienionych produktów leczniczych są porównywalne.	Skuteczność w/w produktów leczniczych (Copaxone, Avonex) jest porównywalna.	Wszystkie w/w produkty lecznicze (Copaxone, Avonex) są rekomendowane przez wytyczne postępowania zarówno w Polsce jak i na całym świecie.
Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej	Poza preparatami Avonex i Copaxone stosowane są inne preparaty interferonu beta: Betaferon/Extavia (ok. 20% dzieci), Rebif (ok. 20% dzieci). W rzadkich przypadkach stosowane są inne terapie: cyklofosfamid (ok. 3%), mitoksantron (1%), dożylny wlew	Dotychczas nie było możliwości leczenia pacjentów z MS 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.	Dotychczas w Polsce leczenie MS powyżej 60 miesięcy nie było finansowane ze środków publicznych.	Preparaty interferony beta oraz octan glatirameru uznawane są za podobnie skuteczne w leczeniu MS (Wiendl 2008, Filippini 2013)	Wszystkie obowiązujące wytyczne dotyczące leczenia stwardnienia rozsianego 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). Wytyczne leczenia MS u dzieci zalecają stosowanie również u nich

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

	immunoglobulin (ok. 3%).				preparatów interferonu lub octanu glatirameru (Ghezzi, 2010).
	-	-	-	Interferony 1a i 1b oraz GA (nie wskazuje się, który jest skuteczniejszy)	Interferony β 1a i 1b oraz GA
	Żaden lek nie jest refundowany powyżej 60 miesiąca leczenia MS.	Nie może być mowy o zastąpieniu, bo żadna terapia nie jest refundowana powyżej 60 miesiąca.	Żaden lek nie jest refundowany powyżej 60 miesiąca leczenia MS.	Żaden lek nie jest refundowany powyżej 60 miesiąca leczenia MS.	Poza Avonexem i Copaxonem rozszerzenie okresu refundacji powyżej 60 miesiąca 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.
	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 leczenie innym preparatem, przed włączeniem leków II linii	
	Obecnie pacjent kończący 5 letnie leczenie immunomodulujące (niezależnie od zastosowanego preparatu) ma trzy wyjścia: -ubieganie się o ponowną kwalifikację do terapii. Przy czym jeśli terapia była skuteczna, zmniejszona została liczba rzutów, to pacjent nie będzie spełniał kryteriów kwalifikacyjnych! -zbieranie własnych funduszy na kosztowne leczenie, co może okazać się bardzo nieskuteczne,	Jeśli będzie istniała możliwość leczenia pacjentów powyżej 5 lat, pacjenci po prostu będą mogli być aktywnie leczeni, bez zagrożenia przerwaniem terapii i postępem choroby.	Obecnie w Polsce żaden lek immunomodulacyjny nie jest refundowany powyżej 5 lat. Zatem stosuje się wobec pacjentów najtańszą technologię tj. brak aktywnego leczenia lub, w przypadku zasilenia się objawów choroby, bardzo toksyczną -cytostatyki.	Obecnie obowiązujący algorytm leczenia [...] Został [...] opracowany w oparciu o wskazania terapeutyczne leku i uzależnia dobór preparatu od progresji choroby. Jako leki pierwszego rzutu wymieniane są na równi interferony beta 1a i interferony beta 1b oraz octan glatirameru. Dobór preparatów do danego pacjenta powinien być indywidualny, jest zależny od ogólnego stanu zdrowia, przeciwwskazań u danego pacjenta oraz historii leczenia. Na przełomie tego roku EMA zarejestrowała kolejne preparaty do leczenia stwardnienia rozsianego: Tecfidera, Lemtrada i Aubagio. Nie zostały one jeszcze uwzględnione w przedstawionym algorytmie. Posiadają one jednak takie same	Generalnie żadne wytyczne postępowania klinicznego nie mówią o kwestii leczenia po 5 latach. Określa się algorytm postępowania w zależności od progresji choroby, a nie czasu stosowania leku. Stąd trudno odnieść się do pytania. Poniżej powszechnie używany algorytm, oparty o wskazania rejestracyjne i charakterystykę produktu leczniczego w EMA [w I linii IFN-beta, GA, w II linii natalizumab i fingolimod]. W przypadku braku skuteczności leków 2 rzutu stosuje się cytostatyki np. mitoxantron.

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

	<p>gdyż leki te należą do kosztownych.</p> <p>-rezygnacja z aktywnego leczenia</p>			<p>wskazania. Skuteczność Tecfidery była porównywalna z octanem glatirameru (nieznacznie wyższa) oraz placebo. Skuteczność Lemtrady porównywano do interferonu la (Rebif) - okazała się prawie dwukrotnie wyższa, a skuteczność Aubagio uznano za porównywalną do obecnie stosowanych terapii. Źródło: EMA</p> <p>Należy przypuszczać, że wejście na rynek wspomnianych preparatów spowoduje zmiany w dotychczas stosowanym algorytmie. Trzeba jednak pamiętać, że zarówno octan glatirameru jak i interferon beta 1 a są stosowane już bardzo długo, zatem - mają przewagę nad nowymi lekami. Znany jest bowiem ich poziom bezpieczeństwa w długofalowym stosowaniu.</p>	
	<p>Obecnie w Polsce, ze względu na zapis o ograniczonym czasie leczenia pacjentów (wbrew wytycznym międzynarodowym), brak jest aktywnego leczenia pacjentów w ww. wskazaniu.</p> <p>Sytuacja ta naraża pacjentów z aktywną postacią choroby skutecznie leczonych w ramach programu na utracenie efektu terapeutycznego uzyskanego dzięki leczeniu do 60 miesięcy czasu terapii.</p> <p>Bazując na doniesieniach naukowych wydaje się, iż wszystkie spośród obecnie dostępnych terapii I rzutu w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”, ze względu</p>	<p>Obecnie leczenie pacjentów powyżej 60 miesięcy lekami immunomodulującymi I rzutu nie jest dostępne w refundacji.</p> <p>Alternatywnie, pacjenci po wyłączeniu z leczenia z powodów administracyjnego ograniczenia czasu terapii do 60 miesięcy, po pogorszeniu stanu i spełnieniu kryteriów leczenia II-rzutowego (leczenie po niepowodzeniu leczenia interferonami i octanem glatirameru) mogą wchodzić w program leczenia fingolimodem i natalizumabem (leki o wysokiej skuteczności, lecz również innym profilu bezpieczeństwa oraz znacznie wyższej cenie).</p> <p>Wydaje się więc, iż w przypadku zachowanej efektywności leczenia interferonami i octanem glatirameru bardziej uzasadnione jest zniesienie ograniczenia czasu terapii, aniżeli pozostawianie pacjenta w oczekiwaniu na pogorszenie i włączenie do bardziej obciążających pacjenta</p>	<p>Preparaty z grupy interferonów i octan glatirameru posiadają podobne ceny. Obecnie, na podstawie wskazań refundacyjnych nie są one dostępne polskiemu pacjentowi w ramach refundacji powyżej 60 miesięcy. Leży to w sprzeczności z praktyką kliniczną większości krajów europejskich oraz z wytycznymi większości agencji oceny technologii medycznych.</p> <p>Istnieją publikacje mówiące o kosztach społecznych zaprzestania leczenia (postęp niesprawności, utrata samodzielności pacjenta, zaprzestanie pracy, zasiłki, zależność od pomocy osób trzecich) wskazujące na nieefektywność budżetową nieleczenia ze względu na koszty</p>	<p>Wszystkie preparaty z grupy interferonów i octan glatirameru wykazują podobną relację skuteczności i bezpieczeństwa. Obecnie w związku z ograniczeniem czasu terapii do 60 miesięcy nie są one dostępne dla pacjentów w Polsce na podstawie refundacji w ww. wskazaniu. Jednocześnie cena ich jest podobna.</p>	<p>Wszystkie preparaty z grupy interferonów (Avonex, Rebif, Extavia, Betaferon) jak również octan glatirameru (Copaxone) są rekomendowane do stosowania w ww. wskazaniu. [...]</p> <p>Ocena Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-434-29/2013 jednoznacznie stwierdza, iż technologie te winny być stosowane tak długo, jak długo przynoszą efekty terapeutyczne.</p> <p>Również rekomendacje ekspertów zrzeszonych przy międzynarodowych organizacjach pacjenckich (EMSP, MSIF) rekomendują stosowanie ww. technologii medycznych tak długo, jak długo leczenie przynosi pożądane efekty terapeutyczne.</p> <p>Niestety, w związku z obecnymi zapisami programu lekowego, żaden z ww. leków nie jest stosowany w refundacji.</p>

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

	na interes pacjentów pozytywnie odpowiadających na leczenie w okresie 60 miesięcy, powinny być kontynuowane powyżej obowiązującego obecnie czasu terapii. [...]	(skutki uboczne terapii, możliwy postęp niesprawności po zaprzestaniu leczenia) i budżet (koszty terapii) leczenia lekami II-rzutu.	niemedyczne (opieka społeczna).		
--	---	---	---------------------------------	--	--

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

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany 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	program lekowy B.29 „Leczenie Stwardnienia Rozsianego (ICD-10 G 35)”	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		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	3057,48	3210,35	3210,35			
	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			

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps. twardych	5909990856480	1105.0, Fingolimod	7 344,00	7 711,20	7 711,20	Program lekowy B.46 Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)	bezpłatne	0
Natalizumabum	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiolka	5909990084333	1116.0, Natalizumab	6367,8	6686,19	6686,19			

[Źródło: Wykaz 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.)]⁴

⁴ W Obwieszczeniu MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. dodano drugą prezentację produktu leczniczego Avonex z UCZ analogiczną jak dla opakowania dotychczas refundowanego; pozostałe informacje pozostają bez zmian.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wybrano [redacted] komparatory [redacted] oraz [redacted], dla preparatu ocetan glatirameru stosowanego powyżej 60 miesięcy w populacji osób powyżej 12 roku życia, chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem analityka Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	Wybór zasadny, zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej i opiniami ekspertów.
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	brak	[redacted] w związku z czym wybór [redacted] jako komparatora należy uznać za zasadny

3.1. Opublikowane przeglądy systematyczne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

⁵ Badania dotyczące GA s.c. [redacted]



3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.2.1.1. Strategia wyszukiwania

Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych, został opracowany przez wnioskodawcę na podstawie następujących źródeł informacji:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- <http://clinicaltrials.gov/>.

Zastosowane źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji oraz są zgodne z przedmiotem analizy. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu klinicznego.



Ponadto w ramach procesu wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, autorzy analizy korzystali z oficjalnych serwisów internetowych poniższych instytucji:

- CRD (ang. *Center for Reviews and Dissemination*),
- NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- SBU (szwedzki *Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- NCCHTA (ang. *The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- CADTH (ang. *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*),
- EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów Medycznych).

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji, (w dniu 19.03.2014 r.) przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne, które miało na celu sprawdzenie poprawności przeprowadzenia procesu wyszukiwania przez wnioskodawcę. Agencja nie zidentyfikowała dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.2.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia



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

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcj

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

3.2.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

3.2.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Badanie	Jakość	Podtyp badania wg wytycznych Agencji
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wiarygodność zewnętrzna

Wnioskodawca wymienia następujące cechy wpływające na wiarygodność zewnętrzną:

- [Redacted text block]
- „W oparciu o charakterystykę wyjściową pacjentów zakwalifikowanych do udziału we włączonych badaniach obserwacyjnych można wnioskować, iż populacje wyjściowe analizowane w powyższych próbach są zbliżone pod względem większości cech demograficznych i klinicznych”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczeniami wiarygodności zewnętrznej może być fakt, iż:

[Redacted text block]

- Wnioskodawca wskazał, że ograniczeniem może być fakt, iż: „Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych z poszczególnych badań obserwacyjnych wykazywały między sobą różnice”.

[Redacted text block]

3.2.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]					

[REDACTED]

[REDACTED]

6 [REDACTED]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

[Redacted text block]

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

⁷ Przewidywany okres zakończenia 02.2015 r.

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

[Redacted text]

[Redacted text]

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

⁸ Przewidywany okres zakończenia 02.2015

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

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

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Copaxone (stan na 03.2013)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych (obserwowanych w 4 badaniach klinicznych RCT na łącznej próbie 512 pacjentów przyjmujących Copaxone i 509 pacjentów przyjmujących placebo, okres obserwacji 36 miesięcy), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Copaxone należą: zakażenie, grypa, niepokój*, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń*, duszność*, nudności*, wysypka*, ból stawów, ból pleców*, astenia, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*§, ból* (* - ponad 2% (>2/100) większa zapadalność w grupie osób leczonych produktem Copaxone niż w grupie osób przyjmujących placebo; działanie niepożądane bez symbolu * oznacza różnicę ≤ 2%; § określenie „reakcje w miejscu wstrzyknięcia” (różne rodzaje) dotyczy wszystkich działań niepożądanych występujących w miejscu wstrzyknięcia z wyłączeniem atrofii skóry w miejscu wstrzyknięcia i martwicy w miejscu wstrzyknięcia). Podczas fazy otwartej badań, do okresu 5 lat nie zaobserwowano zmian w znanym profilu ryzyka produktu Copaxone.

We wszystkich badaniach klinicznych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia były najczęstszymi reakcjami zgłaszanymi przez większość pacjentów przyjmujących produkt Copaxone. W badaniach z grupą kontrolną liczba pacjentów zgłaszających te reakcje co najmniej raz, była większa wśród pacjentów przyjmujących

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

produkt Copaxone (70%) w porównaniu do grupy placebo (37%). Do najczęstszych reakcji miejscowych, które były częściej zgłaszane u pacjentów przyjmujących produkt Copaxone w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo należały: rumień, ból, stwardnienie tkanek, świąd, obrzęk, zapalenie i nadwrażliwość.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu opisywano reakcję związaną z wystąpieniem co najmniej jednego z wymienionych objawów: rozszerzenie naczyń, ból w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub Wystąpienie przynajmniej jednego składnika tej reakcji bezpośrednio po wstrzyknięciu zgłaszało co najmniej raz 31% pacjentów przyjmujących produkt Copaxone w porównaniu do 13% w grupie placebo.

W niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano rzadkie (>1/10000, <1/1000) reakcje anafilaktoidalne u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano produkt Copaxone.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

[Redacted text block]

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

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania GA, wnioskodawca przeprowadził w dniu 14.01.2014 r. wyszukiwanie na stronach: Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov>), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*, www.ema.europa.eu/) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>). Na stronach EMA, FDA oraz URPL nie znaleziono żadnych notatek dotyczących bezpieczeństwa GA. Wyszukiwanie kontrolne w Agencji (ostatnie w dniu 17.04.2014 r.) dało takie same wyniki.



[Redacted text block]

3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Copaxone (stan na 03.2013), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Copaxone należą: zakażenie, grypa, niepokój, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, duszność, nudności, wysypka, ból stawów, ból pleców, astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból.

Na stronach EMA, FDA oraz URPL nie znaleziono żadnych notatek dotyczących bezpieczeństwa GA. Najczęściej występujące

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki [redacted]. W AWA zdecydowano się przedstawić wyniki jedynie [redacted]

Ponadto, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono również [redacted]

W ramach wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego w Agencji odnaleziono dodatkowo 1 analizę kosztów-efektywności opublikowaną po złożeniu wniosku refundacyjnego (*Darba 2014*), przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego dla porównania octanu glatirameru z interferonami beta w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Darba 2014 Nieuwzględniona w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> TEVA Pharmaceuticals</p>	Hiszpania	GA IFNβ-1a IFNβ-1a + GA	<p>Populacja: RRMS (18-60 lat) Typ analizy: CEA (model Markova) Perspektywa: płatnika publicznego Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów Horyzont czasowy: 10-letni Kategorie kosztów: koszty farmakoterapii immunomodulującej, koszty opieki medycznej nad pacjentem z MS (w zależności od stanu zdrowia)</p>	<p>Wyniki Roczne koszty: •GA: €13,843 •IFNβ-1a: €15,589 •IFNβ-1a + GA: €21,539 Roczna liczba rzutów: •GA: 3,81 •IFNβ-1a: 4,18 •IFNβ-1a + GA: 4,08 Wnioski Wykazano opłacalność GA w zapobieganiu rzutom u dorosłych pacjentów z RRMS, w warunkach hiszpańskich. Monoterapia GA jest strategią dominującą w porównaniu do monoterapii IFNβ-1a oraz skojarzenia IFNβ-1a + GA</p>
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

				<ul style="list-style-type: none">• [redacted]
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]• [redacted]• [redacted]• [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]• [redacted]• [redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]• [redacted]• [redacted]	[redacted]	[redacted]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

			[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania octanu glatirameru (Copaxone) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego ICD-10 G35” w dłuższym niż 60-miesięcznym okresie terapii, w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego.

[REDACTED]

Technika analityczna

[REDACTED]

[Redacted]

Porównywane interwencje

[Redacted] (patrz: Tabela 27).

Tabela 27. Interwencja i komparatory w zależności od [Redacted]

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

Perspektywa

Analizy wykonano z trzech różnych perspektyw:

- Perspektywy płatnika (NFZ)
- Perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent)
- Perspektywy społecznej

Horyzont czasowy

[Redacted] przyjęto dożywotni horyzont czasowy [Redacted]

Dyskontowanie

[Redacted]

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne:

- koszty leczenia immunomodulującego;
- koszty leczenia objawowego;
- koszty leczenia rzutów choroby;

Ponadto, w wariancie z przyjętą perspektywą społeczną zostały uwzględnione również koszty utraconej produktywności.

Koszty leczenia działań niepożądanych związanych [Redacted] nie zostały uwzględnione.

Model

[Redacted]



Kluczowe założenia modelu wnioskodawcy:

[Redacted text block containing the key assumptions of the applicant's model, consisting of multiple lines of yellowed-out text.]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

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

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

Analiza wrażliwości

Analiza wnioskodawcy zawiera jednoczynnikową analizę wrażliwości, badającą wpływ parametrów zestawionych w tabeli [Redacted] (patrz: Tabela 29).

Tabela 29. Parametry testowane w analizie 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]

Walidacja modelu (wnioskodawca):

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[redacted]

- [redacted]

- [redacted]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

[Redacted content]

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

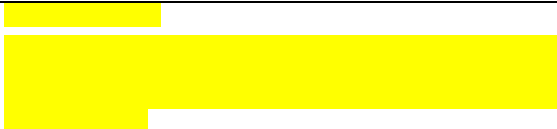
[Redacted content]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. 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?	?	
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	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wyniki w analizie wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta, jak również z perspektywy społecznej. Wyniki dla perspektywy społecznej wydają się być istotne z uwagi na znaczący udział kosztów pośrednich związanych m.in. z utratą produktywności w całkowitych kosztach terapii pacjentów z MS.
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?	NIE	Na podstawie analizy klinicznej Wnioskodawca powołuje się
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Dla przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Natomiast, przyjęty horyzont czasowy można uznać za prawidłowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	W analizie przeprowadzonej z perspektywy społecznej pominięto koszty związane z opieką domową (uwzględniono koszty utraconej produktywności opiekunów), transportem oraz ewentualnym dostosowaniem mieszkania/ domu do potrzeb pacjenta z MS.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	

		 Wartości zostały prawidłowo przyporządkowane.
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)

Ograniczenia:

Agencja zgadza się z ograniczeniami analizy ekonomicznej wypunktowanymi przez wnioskodawcę. Ponadto, przy interpretowaniu wyników analizy ekonomicznej należy mieć na uwadze, że rzeczywisty koszt dla płatnika, wynikający ze stosowania komparatorów dla octanu glatirameru, może być niższy z uwagi na możliwą obecność umów podziału ryzyka. Dlatego też, inna może być opłacalność wnioskowanego produktu leczniczego Copaxone względem przyjętych komparatorów.

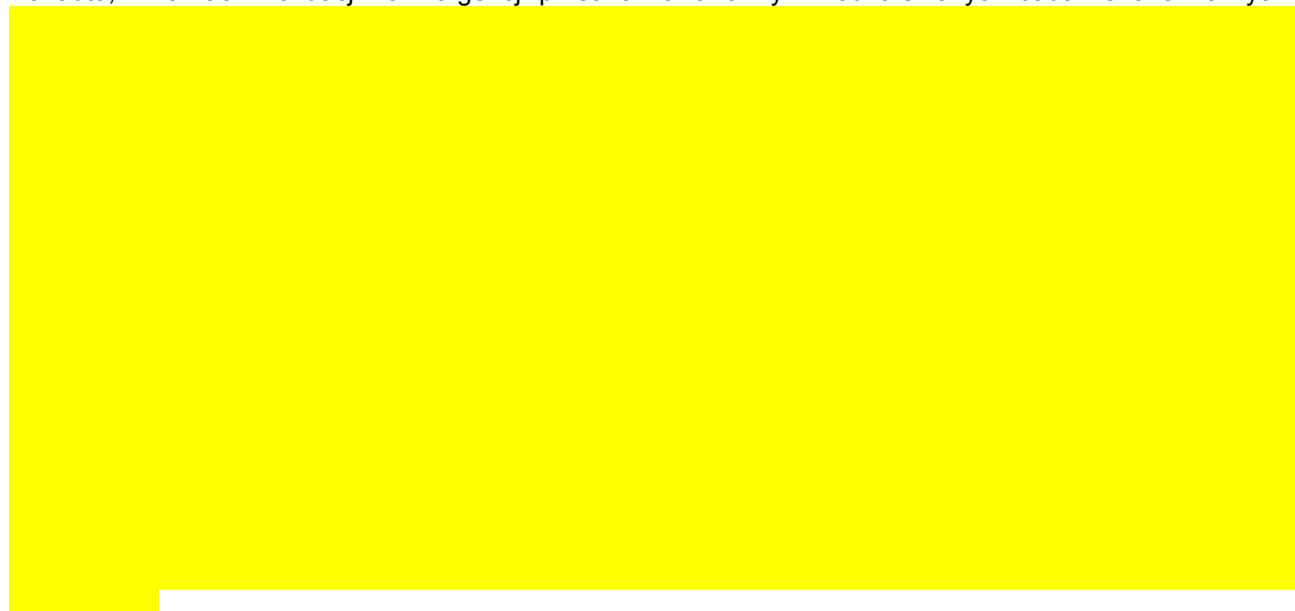
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy



Walidacja modelu (Agencja):


Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w Agencji polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych oraz wartości skrajnych do modelu; sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy; sprawdzeniu czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem finansowania; sprawdzenie czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję modelu, testowanie wartości zerowych oraz skrajnych dla kosztów produktu leczniczego Copaxone zwracało spójne wartości. Nie stwierdzono również błędów w założeniach dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeanalizowano wyniki odnalezionych badań ekonomicznych.



. W tabeli poniżej skonfrontowano metodologię i wyniki w/w analiz z analizą wnioskodawcy. Wnioski z analiz 

Przyczyną ewentualnych różnic wydają się być 


 (patrz: Tabela 31).

Tabela 31. Walidacja konwergencji modelu wnioskodawcy

Parametr				Wnioskodawca
Typ analizy				CUA
Perspektywa				społeczna*
Horyzont czasowy				dożywotni
Technika modelowania				
Dyskontowanie kosztów	Koszty			
	Efekty			
Kategorie kosztów				<u>Koszty bezpośrednie:</u> leczenie immunologiczne, postępowanie z pacjentami z MS <u>Koszty pośrednie:</u> utracona produktywność
Wyniki				
Wnioski				

***Komentarz analityka:** wnioskodawca przedstawił wyniki dla perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej oraz perspektywy społecznej. W celu porównania z wynikami analiz wykorzystano jedynie wyniki dla perspektywy społecznej; ^ 1 USD = 3,0265 ^1RSD = 0,0363 (kursy walut NBP na dzień 16.04.2014);

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Oszacowano wartości dla octanu glatirameru, . Uzyskane wartości zestawiono w tabeli poniżej (patrz: Tabela 32).

Tabela 32. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania GA w dożywotnim horyzoncie czasowym

Komentarz analityka: aktualną praktyką kliniczną w Polsce w leczeniu pacjentów

Zestawienie kosztów dla porównania octan glatirameru vs.

Koszt całkowity stosowania octanu glatirameru jest od kosztu całkowitego

Tabela 33. Zestawienie kosztów dla porównania GA z w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Octan glatirameru (GA)			
Kosz leczenia immunomodulującego [PLN]				

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

Koszty leczenia rzutów [PLN]					
Koszt leczenia objawowego [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego				
	Perspektywa wspólna/ perspektywa społeczna				
Koszty pośrednie [PLN]					
Koszt całkowity [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego				
	Perspektywa wspólna				
	Perspektywa społeczna				

Zestawienie kosztów dla porównania octan glatirameru vs. [REDACTED]

Koszt całkowity stosowania octanu glatirameru jest [REDACTED] od kosztu całkowitego stosowania [REDACTED].

Tabela 34. Zestawienie kosztów dla porównania GA z [REDACTED] w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Octan glatirameru (GA)		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	
Kosz leczenia immunomodulującego [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia rzutów [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia objawowego [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perspektywa wspólna/ perspektywa społeczna	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pośrednie [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perspektywa wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]
	Perspektywa społeczna	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] przyjęty w Polsce próg opłacalności wynoszący 111 381 PLN/QALY.

Tabela 35. Wyniki [REDACTED] wnioskodawcy

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica wyników zdrowotnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego				
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna				
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mc

Perspektywa społeczna				
Różnica kosztów [zł]				

Wartości dla octanu glatirameru oraz zmieniają się w zależności od perspektywy analizy oraz (patrz: poniższa tabela).

Tabela 36. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania GA z w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne		Octan glatirameru (GA) vs		Octan glatirameru (GA) vs	
	Perspektywa płatnika				
	Perspektywa wspólna				
	Perspektywa społeczna				

Komentarz analityka: wartości dla tych samych interwencji zmieniają się wraz perspektywą oraz Wynika to stąd, że dla każdego z tych wariantów oddzielnie

Zestawienie kosztów dla porównania octan glatirameru vs.

Koszty całkowite stosowania GA są od kosztów całkowitych stosowania (patrz: Tabela 37).

Tabela 37. Zestawienie kosztów dla porównania GA z w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów		Octan glatirameru (GA)		
Kosz leczenia immunomodulującego [PLN]				
Koszty leczenia rzutów [PLN]				
Koszt leczenia objawowego [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego			
	Perspektywa wspólna/ perspektywa społeczna			
Koszty pośrednie				
Koszt całkowity [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego			
	Perspektywa wspólna			
	Perspektywa społeczna			
Koszt inkrementalny				

Zestawienie kosztów dla porównania octan glatirameru vs.

Koszty całkowite stosowania GA są od kosztów całkowitych stosowania (patrz: Tabela 38).

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

Tabela 38. Zestawienie kosztów dla porównania GA [redacted] w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Octan glatirameru (GA)		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia immunomodulującego [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia rzutów [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia objawowego [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa wspólna/ perspektywa społeczna	[redacted]	[redacted]
Koszty pośrednie [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa wspólna	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa społeczna	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowo, przeprowadzono również [redacted]. Terapia octanem glatirameru okazała się [redacted] w każdej z przyjętej dla analizy perspektywy (płatnika, wspólna, społeczna).

Natomiast, w każdym z analizowanych wariantów octan glatirameru jest [redacted].

Tabela 39. Wyniki [redacted] dla populacji [redacted]

Parametr	GA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa płatnika publicznego					
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica kosztów [PLN]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna					
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica kosztów [PLN]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa społeczna					
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica kosztów [PLN]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa płatnika publicznego					
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica kosztów [PLN]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna					
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica kosztów [PLN]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa społeczna					
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Różnica kosztów [PLN]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości [redacted] oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN

Tabela 40. Ceny progowe GA [redacted]

Interwencja	Cena progowa [PLN]			
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie analizy [redacted] oszacowano ceny GA [redacted] przy których [redacted]

Tabela 41. Ceny progowe [redacted]

Interwencja	Cena progowa [PLN]			
	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Aktualnie Copaxone (wraz z interferonami) jest refundowany w ramach PL, przy czym zaznacza się, iż terapia nie może przekraczać 60 mcy. W proponowanym projekcie PL zakłada się zniesienie ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii. Ponieważ aktualnie żaden z leków w PL nie jest dostępny >60mcy, dla octanu glatirameru w tym „wskazaniu”/populacji nie ma refundowanego komparatora. Wobec braku refundowanego komparatora – **należy uznać, że okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.**

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jedynie w przypadku porównania octanu glatirameru z [REDACTED] stwierdzono, że zmiana niektórych parametrów testowanych w jednoczynnikowej analizie wrażliwości [REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości dla perspektywy płatnika publicznego (patrz: Tabela 42). Należy jednak zaznaczyć, że podobne wnioski dotyczą również perspektywy wspólnej oraz społecznej, jedynie wartości cen progowych różnią się nieznacznie od tych wyliczonych dla perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 42. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika: GA vs [REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika: GA vs [REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* przy założeniu [REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ w modelu wnioskodawcy zostały wykorzystane [REDACTED] W związku z powyższym zdecydowano się zaprezentować [REDACTED] dla perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej oraz perspektywy społecznej.

Porównanie GA vs [REDACTED]

[REDACTED]

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy



we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy

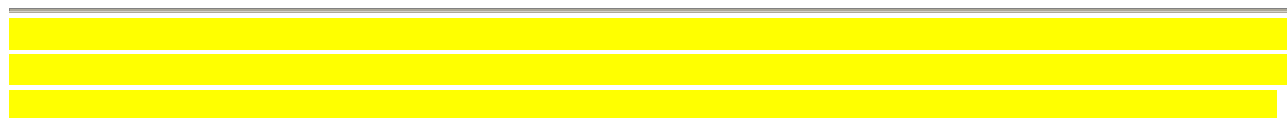


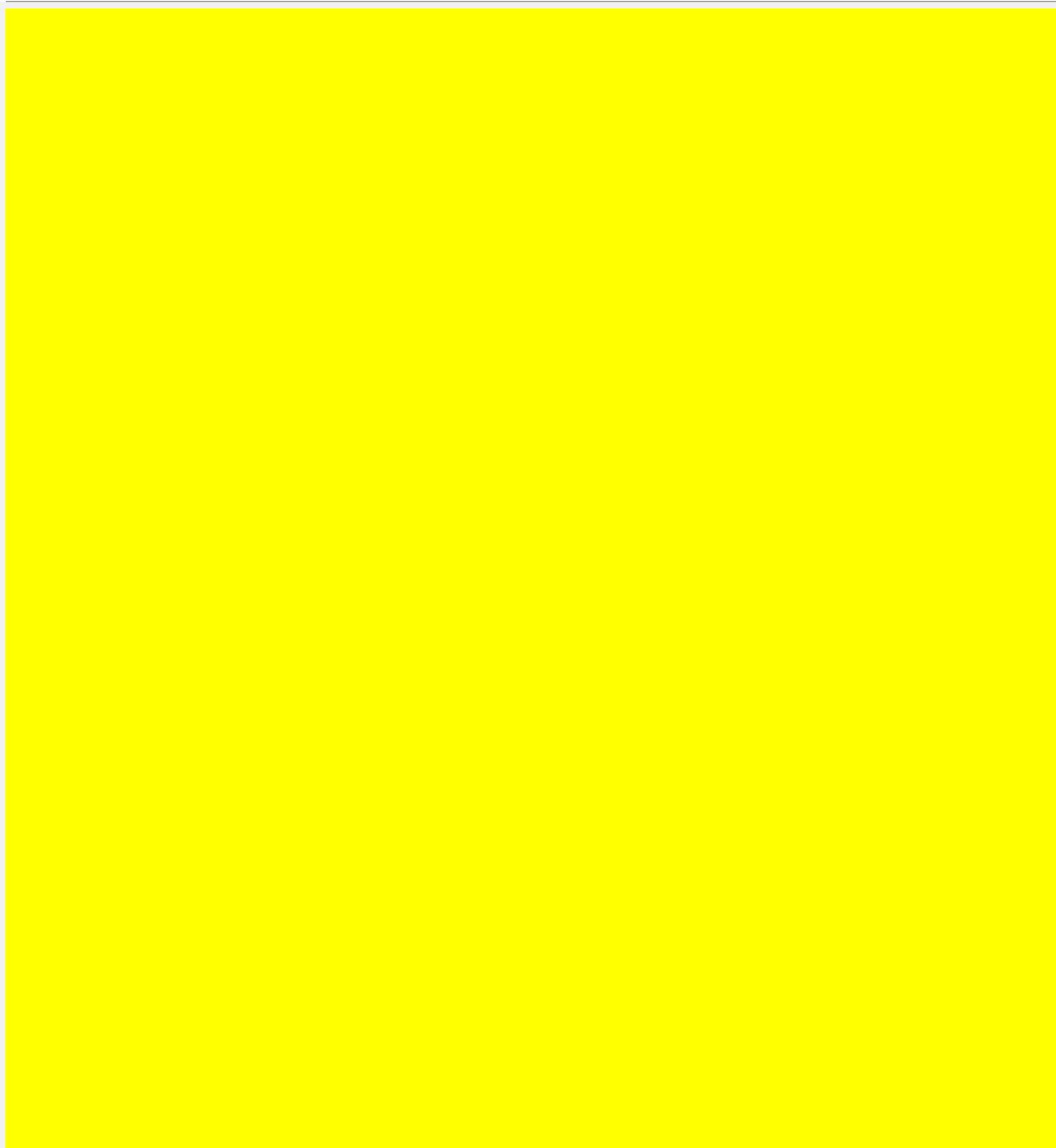
Tabela 43. Statystyki wyników dla porównania GA vs. [redacted]

Ćwiartka	Inkrementalny efekt (IE)	Inkrementalny koszty (IC)	ICER	Odsetki wyników [%] w zależności od perspektywy analizy		
				[redacted]	[redacted]	[redacted]
IV	IE>0	IC<0	Dominująca	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I	IE>0	IC>0	ICER < 111 381	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III	IE<0	IC<0	ICER > 111 381	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I	IE>0	IC>0	ICER > 111 381	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III	IE<0	IC<0	ICER < 111 381	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II	IE<0	IC>0	Zdominowana	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Brak różnic	IE=0	IC=0	0/0	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Porównanie GA vs [redacted]



we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego > 60 mcy



W przeciwieństwie do porównania GA z [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Tabela 44. [redacted] GA vs. [redacted].

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

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

W związku ze zmianą

Tabela 45. Zestawienie efektów zdrowotnych dla porównania GA z . w dożywnym horyzoncie czasowym

	Perspektywa płatnika publicznego		
	Perspektywa wspólna		
	Perspektywa społeczna		

Tabela 46. Zestawienie kosztów dla porównania GA z w dożywnym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów		Octan glatirameru (GA)	
Koszt całkowity [PLN]	Perspektywa płatnika publicznego		
	Perspektywa wspólna		
	Perspektywa społeczna		

Tabela 47. Wyniki wnioskodawcy

Parametr	
	Perspektywa płatnika wspólnego
Różnica efektów	
Różnica kosztów [zł]	
	Perspektywa wspólna
Różnica efektów	
Różnica kosztów [zł]	
	Perspektywa społeczna
Różnica efektów	
Różnica kosztów [zł]	

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania octanu glatirameru (Copaxone) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35”

Dodatkowo, dla porównania z

. Analizy wykonano z trzech różnych perspektyw – płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (leczenie immunomodulujące, leczenie objawowe, leczenie rzutów choroby), a w perspektywie społecznej dodatkowo również koszty utraconej produktywności.

Koszty całkowite stosowania octanu glatirameru od kosztów całkowitych stosowania

Koszty całkowite stosowania octanu glatirameru od kosztów całkowitych terapii wykorzystujących dla analizy perspektywy (płatnika, wspólna, społeczna).

Ponadto, w związku zmienia się wnioskowanie odnośnie opłacalności octanu glatirameru w porównaniu

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy według wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego w przypadku przedłużenia stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35” powyżej 60-miesięcznego okresu terapii.

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia opieki zdrowotnej, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto [Redacted] horyzont: lata [Redacted]

Kluczowe założenia

[Redacted]

Tabela 48. Wartości przyjęte w BIA w zależności od wariantu analizy

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

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

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

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różnicujące:

- koszty leków immunomodulujących,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia (w tym koszty kwalifikacji do programu),
- koszty leczenia rzutów choroby,
- koszty leczenia objawowo-farmakologicznego,

Tabela 49. Koszty uwzględnione w BIA (źródło danych)

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

¹¹ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_l1r_23122013.pdf

¹² Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5829>

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. 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	Brak uwag.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	<p>Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont analizy wynosi [REDACTED]. Prawdopodobnie w przyjętym horyzoncie czasowym nie nastąpi stabilizacja w analizowanym rynku. Populacja pacjentów w kolejnych latach powinna się systematycznie zwiększać. Niemniej jednak, wiarygodność oszacowań w dłuższym horyzoncie czasowym mogłyby być obciążone większą niepewnością.</p> <p>Dodatkowo, należy zauważyć, że finansowanie octanu glatirameru na zasadach uwzględniających zniesienie 60-miesięcznego ograniczenia czasowego, będzie możliwe najwcześniej w drugim półroczu 2014 roku. W związku z powyższym zasadna wydaje się modyfikacja obliczeń [REDACTED].</p>
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 uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Jeżeli chodzi o założenia dla <u>scenariusza istniejącego</u> to nie przedstawiono obliczeń, na podstawie których założono [REDACTED]. Niemniej jednak, różnice te względem roku 2013, dla którego zostały przeprowadzone oszacowania [REDACTED], są niewielkie i nie powinny wpływać na wyniki. Autorzy analizy powołują się również na [REDACTED], jednak nie są one przedstawione w raporcie.</p> <p>Jeżeli chodzi o założenia dla <u>scenariusza nowego</u> to autorzy analizy również powołują się [REDACTED].</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.

Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Oszacowania wnioskodawcy dotyczące wysokości sprzedaży w roku 2013 są niższe od faktycznych wydatków na refundację leków w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35” przedstawionych w raporcie DGL za okres styczeń-grudzień 2013.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie przedstawiono.

Ograniczenia wg AOTM

1. Szacunki dotyczące wydatków na leczenie oraz wielkości populacji leczonej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35” oparto na danych dla [redacted] (patrz: Tabela 50) – a więc była wyższa od kwoty oszacowanej w analizie wnioskodawcy, w związku, z czym biorąc pod uwagę założenie analizy wnioskodawcy, również i populacja pacjentów leczonych w ramach programu lekowego może być wyższa od tej oszacowanej przez wnioskodawcę. Niemniej jednak, nie powinno mieć to wpływu na koszty inkrementalne, stanowiące różnice kosztów pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym.
2. Oszacowania dotyczące wielkości populacji w scenariuszu istniejącym, leczonej w ramach programu lekowego w horyzoncie czasowym analizy, oparto [redacted]. Podejście to wydaje się być zbyt prostym uproszczeniem. Dysponując danymi dotyczącymi liczby pacjentów leczonych w latach 2007-2012 właściwe wydawałoby się wyznaczenie długoterminowego trendu we wzroście liczebności populacji a następnie dokonanie estymacji na lata kolejne. Jakkolwiek, ograniczenie to nie powinno wpływać na wysokość kosztów inkrementalnych uzyskanych w analizie wnioskodawcy.
3. Równocześnie z oceną wniosku [redacted] dla stosowania produktu leczniczego Copaxone w ramach programu lekowego, toczy się postępowanie analityczne dla produktu leczniczego [redacted]. Można przypuszczać, że w najbliższym czasie oceniane będą również inne produkty lecznicze zawierające interferon β [redacted]. W związku z powyższym wydaje się, że kalkulacje dotyczące prognozowanego wzrostu wydatków płatnika publicznego mogą być trudne do oszacowania.

Uwagi ATOM

1. Przyjęcie w obliczeniach wartości współczynnika [redacted] znacząco zaniża koszty scenariusza istniejącego i scenariusza nowego, oraz koszty inkrementalne. W związku z powyższym prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego, [redacted], również będzie zaniżony. [redacted]. Wydaje się, że wnioskodawca przyjął niesłuszne założenie, [redacted]. [redacted] wydaje się być błędem wymagającym skorygowania. W obliczeniach przeprowadzonych przez Agencję dla [redacted]. Dodatkowo, autorzy analizy tłumaczą uwzględnienie w analizie [redacted] również [redacted].
- Z uwagi na istotny wpływ przyjętego założenia na wnioskowanie z BIA odnośnie wzrostu wydatków płatnika publicznego, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Obliczenia zostały wykonane, jako wariant analizy wrażliwości (patrz: 5.3.2).
2. Wydatki całkowite na leki, stosowane w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35” w latach 2011-2012, oszacowane przez wnioskodawcę oraz obliczone przez Agencję są zbliżone. Różnice dotyczą natomiast roku 2013, koszt całkowity obliczony przez Agencję na podstawie wartości raportowanych w komunikacie DGL 2013 jest [redacted]. Całkowity koszt płatnika publicznego związany z refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego w roku 2013 wyniósł 160 330 781,96 PLN (patrz: Tabela 51).

Tabela 51. Oszacowania dotyczące całkowitych wydatków na leki [redacted]

[redacted]	[redacted]	AOTM: wartość wykonanych świadczeń 2011-2013
[redacted]	[redacted]	127 183 173,64 PLN
[redacted]	[redacted]	Styczeń-czerwiec: nie odnaleziono Lipiec-grudzień: 69 340 012,21 PLN
[redacted]	[redacted]	160 330 781,96 PLN

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej w [] horyzoncie analizy ([]) oparto []

(patrz: Tabela 52).

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany śsspż	[]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[]

Poniższa tabela zawiera dane przekazane przez NFZ odnośnie liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Udział pacjentów leczonych octanem glatirameru w stosunku do całkowitej liczby pacjentów w programie lekowym w roku 2012 i 2013 wynosił odpowiednio 11,66% (653/5597) oraz 14,55% (978/6719).

Tabela 53. Liczebność populacji w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (G35)” (dane NFZ)

Populacja	2012			2013		
	Łącznie	Osoby, które nie wystąpiły w roku poprzednim [^]	Osoby, które nie wystąpiły w roku następnym ^{^^}	Łącznie	Osoby, które nie wystąpiły w roku poprzednim [^]	Osoby, które nie wystąpiły w roku następnym ^{^^}
Osoby leczone w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (G35)”						
Pacjenci ≥18 r.ż.	99	56	35	113	49	bd
Pacjenci 12-18 r.ż.	5 498	1 622	401	6 606	1 509	bd
Łącznie	5597	1678	436	6719	1558	
Osoby leczone produktem leczniczym Copaxone w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (G35)”						
Pacjenci ≥18 r.ż.	3	-	-	19	-	-
Pacjenci 12-18 r.ż.	650	-	-	959	-	-
Łącznie	653	-	-	978	-	-

[^]rozumiane jako nowozakwalifikowani; ^{^^} rozumiane jako osoby, które zakończyły udział w PL

Łączna liczba osób w programie lekowym w latach 2012-2013 raportowana przez NFZ i oszacowana przez wnioskodawcę []. Według oszacowań wnioskodawcy w roku 2012 i 2013 w programie lekowym było odpowiednio []. W związku z powyższym liczebność populacji w kolejnych latach analizy wpływu na budżet może być przeszacowana. Niemniej jednak nie powinno mieć to wpływu na wyniki inkrementalne.

Tabela 54. Porównanie oszacowań wnioskodawcy odnośnie wielkości populacji z danymi NFZ

	NFZ			
	2012	2013		
Łącznie w PL	5 597	6 719		

W przedstawionych poniżej tabelach zestawiono wyniki oszacowań BIA wnioskodawcy dla scenariusza istniejącego oraz nowego w wariantie podstawowym, oraz koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego i wariantów skrajnych.

Koszty całkowite stosowania octanu glatirameru w wariantie podstawowym scenariusza istniejącego w roku

(patrz: Tabela 55).

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów				
Wariant podstawowy				
Koszty octanu glatirameru				
Koszty pozostałe				
ŁĄCZNIE				
Wariant minimalny				
Koszty octanu glatirameru				
Koszty pozostałe				
ŁĄCZNIE				
Wariant maksymalny				
Koszty octanu glatirameru				
Koszty pozostałe				
ŁĄCZNIE				

Koszty całkowite stosowania octanu glatirameru w wariantie podstawowym scenariusza nowego w . Wyniki dla wariantów minimalnego i maksymalnego są (patrz: Tabela 56).

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów				
Wariant podstawowy				
Koszty octanu glatirameru				
Koszty pozostałe				
ŁĄCZNIE				

Wariant minimalny				
Koszty octanu glatirameru				
Koszty pozostałe				
ŁĄCZNI				
Wariant maksymalny				
Koszty octanu glatirameru				
Koszty pozostałe				
ŁĄCZNI				

Koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego, będące różnicą kosztów scenariusza nowego i istniejącego, dla octanu glatirameru

wynoszą odpowiednio

. Koszty inkrementalne dla kosztów całkowitych w wariantcie podstawowym w

(patrz: Tabela

57).

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów					
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	Koszty octanu glatirameru				
	Koszty pozostałe				
	ŁĄCZNI				

Wyniki dla wariantów skrajnych są

(patrz: Tabela 58).

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne – warianty skrajne

Kategoria kosztów					
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	Koszty octanu glatirameru				
	Koszty pozostałe				
	ŁĄCZNI				
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	Koszty octanu glatirameru				
	Koszty pozostałe				
	ŁĄCZNI				

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na [redacted] Koszty inkrementalne w analizie podstawowej są zbliżone do kosztów inkrementalnych oszacowanych w analizie podstawowej wnioskodawcy. Wnioskowanie z analizy nie zmienia się.

Tabela 59. Koszty inkrementalne w analizie podstawowej po uwzględnieniu [redacted]

Rok	[redacted]	[redacted]
I	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]

Następnie, z uwagi na zastrzeżenia, co do przyjętej przez wnioskodawcę wartości [redacted] Zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń własnych, które traktowane będą, jako warianty analizy wrażliwości.

Tabela 60. Parametry skorygowane w obliczeniach własnych Agencji

Parametry	Wnioskodawca	Agencja	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Obliczenia przeprowadzono dla dwóch różnych wartości. [redacted]

Tabela 61. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Copaxone	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet Agencji: koszty inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów					
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	Koszty octanu glatirameru				
	Koszty pozostałe				
	ŁĄCZNIE				

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego wynikających z

Populację docelową stanowią chore na stwardnienie rozsiane. Analizę prowadzono w horyzoncie czasowym

Wyniki analizy wykazały, że . Koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego,

Z uwagi na zastrzeżenia, co do przyjętej przez wnioskodawcę , zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń własnych, które traktowane będą, jako wariant analizy wrażliwości.

W wariacie

Natomiast w . Koszty te są znacząco wyższe od kosztów oszacowanych przez wnioskodawcę.

6.

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

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków do propozycji programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” (bez ograniczenia czasu leczenia do 60 mies. terapii):

- oceniany projekt programu lekowego zakłada korzystną dla pacjentów, zmianę polegającą na zniesieniu ograniczenia maksymalnego czasu leczenia w ramach programu, które aktualnie wynosi 60 mcy, niezależnie od wyników leczenia; terapia będzie mogła być przedłużana o kolejne 12 mcy po spełnieniu określonych kryteriów skuteczności terapii;

[Redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono nadesłane uwagi ekspertów do zapisów uzgodnionej propozycji programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Tabela 64. Uwagi ekspertów klinicznych oraz organizacji pacjentów do zapisów PL

Ekspert	Uwaga
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p><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 wyłączenia. Podstawą zaprzestania leczenia w obecnej wersji Programu jest stwierdzenie nieskuteczności stosowanej terapii poprzez ściśle zdefiniowane parametry kliniczne.</i></p> <p>[Redacted]</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 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).
--	--

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązania, których wdrożenie powinno doprowadzić do uwolnienia środków publicznych w wysokości wystarczającej do pokrycia wzrostu kosztów płatnika publicznego, związanego [redacted] na finansowanie produktu leczniczego Copaxone [redacted].

[redacted]

Tabela 65. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków [redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii opisane są w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania obejmującego najważniejsze agencje HTA na świecie (Francja, Wlk. Brytania, Kanada, Australia, Nowa Zelandia), odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych lub informacji o finansowaniu terapii MS octanem glatirameru, w tym 1 negatywną rekomendację (patrz: Tabela 52). Refundacja octanu glatirameru jest rekomendowana u pacjentów z RRMS lub po niepowodzeniu terapii interferonami β . Kryteria do objęcia leczeniem obejmują m.in. wystąpienie co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 2 lat, uzyskanie punktacji 2,5-5,5 w skali EDSS i wystąpienie co najmniej 2 rzutów lub punktacji 2,0 w skali EDSS i co najmniej 3 rzutów choroby, bądź spełnienie kryteriów ABN. NICE w 2002 wydał negatywną rekomendację ws. finansowania octanu glatirameru oraz IFN β w leczeniu MS, jednak Departament Zdrowia i Zgromadzenie Narodowe Walii podjęły decyzję o finansowaniu tych leków, u

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

pacjentów z RRMS, w ramach porozumień RSS z zainteresowanymi firmami farmaceutycznymi. Rekomendacje nie odnosiły się do maksymalnego czasu leczenia octanem glatirameru.

Tabela 66. Rekomendacje refundacyjne

Kraj	Autorzy rekomendacji, rok	Wskazanie	Rekomendacja dotycząca octanu glatirameru
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2013	RRMS	<u>Rekomendacja:</u> CADTH rekomenduje GA (obok IFN β), jako terapię inicjującą z wyboru u pacjentów z RRMS, jak również w przypadku przeciwwskazań lub po niepowodzeniu leczenia IFN β .
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS); 2011	RRMS	<u>Rekomendacja:</u> GA jest lekiem pierwszego wyboru w ambulatoryjnym leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS (obok IFN β), u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich 2 lat. Refundacja na poziomie 65%. Brak wystarczających dowodów naukowych nie pozwala na rekomendowanie GA w populacji dzieci < 12 r.ż.
Australia	Australian Government Department of Health (AGDH), 2010, 2014	RRMS	<u>Rekomendacja:</u> AGDHA rekomenduje stosowanie GA w leczeniu ambulatoryjnym pacjentów z RRMS, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty MS w ciągu ostatnich 2 lat. Lek jest dostępny w ramach australijskiego PBS.
Wielka Brytania*	East Lancashire Medicines Management Board (ELMMB), 2012	MS	<u>Rekomendacja:</u> ELMMB rekomenduje stosowanie GA (obok IFN β), pod warunkiem przepisywania przez lekarza specjalistę.
	Department of Health (DoH); 2010	RRMS	<u>Rekomendacja:</u> GA i IFN β są dostępne dla pacjentów z RRMS w ramach RSS (po spełnieniu kryteriów ustanowionych przez ABN w 2001 r.)
	National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2002	MS	<u>Rekomendacja:</u> GA (podobnie jak IFN β), nie jest rekomendowany w terapii pacjentów z MS.
Nowa Zelandia	Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC); 2012	MS	<u>Rekomendacja:</u> rekomendowany u pacjentów z MS z oceną 2,5-5,5 w skali EDSS i co najmniej 2 rzutami choroby albo oceną 2 w skali EDSS i co najmniej 3 rzuty choroby.

*NICE w 2002 wydał negatywną rekomendację ws. finansowania GA oraz IFN β w leczeniu MS, jednak Departament Zdrowia i Zgromadzenie Narodowe Walii podjęły decyzję o finansowaniu tych leków, u pacjentów z RRMS, w ramach porozumień RSS z zainteresowanymi firmami farmaceutycznymi. Pacjenci są kwalifikowani do leczenia na podstawie kryteriów ABN. **Refundacja podlega postanowieniom okólnika Ministerstwa Zdrowia HSC 2002/004**

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Spośród zidentyfikowanych rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych dla octanu glatirameru zdecydowaną większość stanowią rekomendacje pozytywne. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie octanu glatirameru w I linii leczenia MS oraz u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną MS. Pozytywne rekomendacje refundacyjne najczęściej precyzują jakie kryteria kwalifikacji muszą spełniać pacjenci aby terapia octanem glatirameru mogła być u nich stosowana. W zależności od rekomendacji wymagane jest spełnienie kryteriów kwalifikacji ABN, punktacji w skali EDSS lub wystąpienia określonej liczby rzutów.

Żadna z rekomendacji klinicznych czy refundacyjnych nie definiowała maksymalnego czasu leczenia GA. Większość rekomendacji klinicznych określało możliwe przyczyny i definiowało kryteria modyfikacji lub przerwania leczenia GA. Wszystkie rekomendacje odnoszące się do przerwania leczenia podkreślały, że taką decyzję powinien zawsze podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo jak długo jest wykazywana skuteczność stosowanego leczenia. Najczęstsze przyczyny zmiany leczenia bądź jego przerwania to: brak odpowiedzi na leczenie, występowanie poważnych działań niepożądanych, nieprzestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjenta, przejście RRMS w postać wtórnie postępującą, utrata zdolności poruszania się, ciąża bądź chęć zajścia w ciążę.

Tabela 67. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące octanu glatirameru w MS - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTN, 2005, 2012	+			podano kryteria przerwania leczenia
		PTSR, 2009	+			-
	Świat	Międzynarodowy konsensus ekspertów, 2002	+			podano kryteria zmiany leczenia
		Banwell, 2011	+			podano kryteria przerwania leczenia
		Yamout, 2013	+			-
	Europa	Ghezzi, 2010	+			podano kryteria kwalifikujące do zmiany sposobu leczenia
	Dania	IRF, 2010	+			podano kryteria przerwania terapii interferonami beta
	Francja	Prescrire, 2009			+	brak wystarczających dowodów naukowych dla GA odnośnie hamowania progresji MS
	Niemcy	AWMF, 2008	+			Dotychczas nie ustalono minimalnego i maksymalnego czasu leczenia. Podano zalecenia dotyczące możliwości przerwania leczenia.
		MSTCG, 2006, 2008	+			Podano kryteria przerwania leczenia
	Chorwacja	Kes 2012	+			-
	Wlk. Brytania	ABN 2009	+			Decyzja o rozpoczęciu i przerwaniu leczenia podejmowana jest przez neurologa. Podano kryteria przerwania leczenia.
		NICE, 2003, 2004, 2014		+		Określone warunki do spełnienia dla pacjentów chcących przyjmować IFNβ lub GA. Podano kryteria przerwania terapii.
	USA	NMSS, 2014	+			-
		Miller 2012				IFNβ i GA zdefiniowane jako „platform therapy” – mogą być stosowane przez dłuższy okres czasu. Nie odniesiono się bezpośrednio do maksymalnego czasu trwania terapii.
		AAFP, 2004	+			
AAN, 2002		+			-	
Australia	RACGP, 2011	+			-	
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CADTH/ CDEC, 2013	+			I linia leczenia pacjentów z RRMS lub po niepowodzeniu lub przeciwwskazaniach do stosowania IFNβ.
	Francja	HAS, 2011	+			I linia leczenia pacjentów z RRMS
	Australia	AGDHA, 2014	+			leczenie pacjentów z RRMS, u których wystąpiły co najmniej 2 rzuty MS w ciągu ostatnich 2 lat
	Wielka Brytania*	ELMMB, 2012	+			przepisywany przez lekarza specjalistę
		DoH, 2010	+			
		NICE, 2002			+	
	Nowa Zelandia	PHARMAC, 2012	+			u pacjentów z MS z oceną 2,5-5,5 w skali EDSS i co najmniej 2 rzutami choroby albo oceną 2 w skali EDSS i co najmniej 3 rzuty choroby.

*NICE w 2002 wydał negatywną rekomendację ws. finansowania GA oraz IFNβ w leczeniu MS, jednak Departament Zdrowia i Zgromadzenie Narodowe Walii podjęły decyzję o finansowaniu tych leków, u pacjentów z RRMS, w ramach porozumień RSS z zainteresowanymi firmami farmaceutycznymi. Pacjenci są kwalifikowani do leczenia na podstawie kryteriów ABN. **Refundacja podlega postanowieniom okólnika Ministerstwa Zdrowia HSC 2002/004.**

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W poniższej tabeli zebrano opinie ekspertów odnośnie zasadności finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych, wraz z argumentacją.

Tabela 69. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Copaxone we wskazaniu leczenie chorych z RRMS w ramach programu „Leczenie stwardnienie rozsianego (ICD-10 G35)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Interferon β-1a (Avonex) oraz octan glatirameru są podstawową formą terapii chorych z postacią rzutowo-remisyjną MS. Wymienione wyżej leki zostały zarejestrowane, podobnie jak inne produkty lecznicze interferonu β (-1a; -1b), do leczenia MS bez żadnych ograniczeń odnośnie czasu trwania terapii. Ogólnie obowiązujące zasady postępowania wskazują, że leczenie powinno być włączone jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania i kontynuowane do czasu, gdy jest ono skuteczne.</p> <p>Długofalowe obserwacje wykazały, że leczenie immunomodulujące w sposób istotny poprawia rokowanie: zmniejsza liczbę rzutów, zmniejsza narastanie niesprawności. Dlatego nie ma żadnego merytorycznego uzasadnienia, które uzasadniałoby odmowę finansowania przedstawionego Programu ze środków publicznych.</p>	BRAK	Stanowisko pozytywne
<p>Prof. dr hab. n. med. Sergiusz Józwiak Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej</p>	<p>Istnieją niepodważalne dowody na to, że terapia immunomodulująca stwardnienia rozsianego z zastosowaniem Copaxone zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS. Wszystkie obowiązujące wytyczne dotyczące leczenia MS zalecają stosowanie terapii immunomodulującej tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych.</p> <p>Równocześnie wiadomo, że przerwanie skutecznej terapii immunomodulującej powoduje szybki nawrót choroby oraz pogorszenie stanu zdrowia u ponad 70% pacjentów. Z tego powodu celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej MS powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia.</p>	BRAK	Stanowisko pozytywne

¹³ 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>)

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

[REDACTED]	<p>Z uwagi na częstsze występowanie rzutów choroby w populacji dziecięcej oraz krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi rzutami w porównaniu do populacji osób dorosłych, czas leczenia nie powinien być ograniczony.</p> <p>Octan glatirameru jest terapią I linii w postaci RRMS u osób <18 roku życia. Nie istnieją kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność stosowania octanu glatirameru w dziecięcych postaciach MS. Jednak, dowody pochodzące z badań obserwacyjnych pozwalają wnioskować o skuteczności tych leków w tej populacji. Maksymalny okres leczenia octanem glatirameru w dostępnych badaniach klinicznych dla populacji dziecięcej wynosi 74,6 msc.</p>	BRAK	Stanowisko pozytywne
[REDACTED]	<p>Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia MS. Skuteczność stosowania leku w okresie krótkoterminowym została dokładnie określona w badaniach klinicznych. Istnieją wiele opracowań naukowych na temat skuteczności tego leku w dłuższych okresach czasu, w tym powyżej 60 miesięcy. 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. Ponadto, we wskazaniach rejestracyjnych nie ma ograniczeń czasowych w zakresie stosowania tego leku u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną MS.</p>	BRAK	Stanowisko pozytywne
[REDACTED]	<p>Lek jest zaakceptowany w leczeniu rzutowo remisyjnej postaci MS. Obecnie nie ma danych pochodzących 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/reemisyjnej i dobrze odpowiada na lek, więc terapia jest skuteczna. Jeżeli jednak choroba przechodzi w fazę wtórnie postępującą z utwaloną niesprawnością (EDSS 4,5) to leczenie już nie będzie skuteczne. Nie ma dowodów, że lek jest skuteczny w fazie wtórnie postępującej MS.</p> <p>Tak więc finansowanie terapii powyżej 5 lat, jeżeli nie ma fazy postępującej, jest słuszne.</p>	BRAK	Stanowisko pozytywne

*Opinia dotyczy populacji dzieci i młodzieży

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Otrzymano 2 opinie od organizacji reprezentujących pacjentów - Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego (PTSR) oraz Fundacji NeuroPozytywni.

W imieniu PTSR wypowiedziała się [REDACTED]. PTSR wyraziło oczekiwanie, iż pacjenci nie będą pozbawiani 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. Obecna sytuacja naraża pacjentów z aktywną postacią choroby, skutecznie leczonych w ramach programu, na utratę efektu terapeutycznego uzyskanego dzięki leczeniu do 60 miesięcy. Zdaniem Towarzystwa zagrożenie utratą terapii i świadomość, iż w przypadku zakończenia programu NFZ pacjenci nie będą w stanie samodzielnie finansować leku jest powodem dużego lęku i obaw, o pogorszenie stanu zdrowia i postępu niepełnosprawności. Zwrócono również uwagę, że stosowanie octanu glatirameru wpływa pozytywnie na jakość życia chorych poprzez zwolnienie postępu choroby i niesprawności. W efekcie pacjenci dłużej pozostają sprawni z możliwością pełnego uczestnictwa w życiu społecznym i zawodowym.

W imieniu Fundacji NeuroPozytywni wypowiedziała się [REDACTED]. Zwrócono uwagę, iż stosowanie octanu glatirameru należy do standardu postępowania w rzutowo-remisyjnej postaci MS i co również istotne, nie są znane źródła naukowe lub wytyczne podające konieczność ograniczenia czasu podawania leku. Algorytm postępowania związany jest z progresją choroby, a nie czasem stosowania leku.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 5 marca 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 5 marca 2014 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-1081/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 z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 20 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmowały ponadto:

Oceniany lek był już kilkakrotnie przedmiotem oceny Agencji; w 2008 roku pozytywne stanowisko Agencji dotyczyło leczenia II linii dorosłych pacjentów z MS, po niepowodzeniu lub w przypadku nietolerancji leczenia IFN oraz warunkowo I linii; w 2012 r. Agencja przychyliła się do rozszerzenia stosowania GA u dzieci od 12 r.ż.

Problem zdrowotny

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

Uwzględniając obraz kliniczny i przebieg choroby, w zależności od sekwencji występowania objawów, rozróżnia się 4 główne postacie MS: rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing remitting MS; RRMS*), pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS; PPMS*), wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS; SPMS*) oraz pierwotnie postępującą z rzutami (ang. *progressive relapsing MS; PRMS*).

Częstość występowania MS 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.. Roczna 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. U znacznej większości pacjentów pediatrycznych choroba ma przebieg rzutowo-remisyjny. Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej MS 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. Przebieg MS o wczesnym początku jest łagodniejszy i kolejne stopnie niepełnosprawności osiągnane są po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych. Jednak wieloletnie obserwacje chorych na MS 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.

Leczenie farmakologiczne MS ma na celu spowolnieniem postępu choroby oraz jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów i polega na modyfikacji przebiegu choroby poprzez zapobieganie wystąpieniom rzutów choroby lub wydłużenie czasu do wystąpienia rzutów. W trakcie występujących rzutów stosuje się leczenie mające na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego oraz objawowe, w kierunku znoszenia objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Alternatywne technologie medyczne

W I linii terapii rzutowo-remisyjnej postaci MS, zarówno w przypadku dorosłych, jak i dzieci, zalecane przez wytyczne kliniczne postępowanie obejmuje podanie substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNβ-1a/ IFNβ-1b lub octanu glatirameru, które mogą być stosowane zamiennie

we wskazaniu: leczenie postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego > 60 mcy

(terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFN β). Żadna z rekomendacji klinicznych nie definiowała maksymalnego czasu leczenia. We wszystkich rekomendacjach podkreślono, iż decyzję o przerwaniu leczenia i powinien zawsze podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo, jak długo jest wykazywana skuteczność stosowanego leczenia. W opinii ekspertów zarówno IFN β jak i GA należą do standardu postępowania w RRMS. Żadna z technologii komparatywnych nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych w terapii RRMS powyżej 60 miesięcy.

Wnioskodawca, dla preparatu octan glatirameru stosowanego powyżej 60 miesięcy w populacji osób powyżej 12 roku życia, chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej, wybrał komparatory

W świetle wytycznych praktyki klinicznej oraz opinii ekspertów, wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

[Redacted content]

[Redacted text block]

Do najczęściej występujących działań niepożądanych, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Copaxone (stan na 03.2013), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Copaxone należą: zakażenie, grypa, niepokój, depresja, bóle głowy, rozszerzenie naczyń, duszność, nudności, wysypka, ból stawów, ból pleców, astenia, ból w klatce piersiowej, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból.

Na stronach EMA, FDA oraz URPL nie znaleziono żadnych notatek dotyczących bezpieczeństwa GA.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania octanu glatirameru (Copaxone) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego ICD-10 G35” w dłuższym niż 60-miesięcznym okresie terapii, w populacji pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

Dodatkowo, dla porównania z

. Analizy wykonano z trzech różnych

perspektyw – płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (leczenie immunomodulujące, leczenie objawowe, leczenie rzutów choroby), a w perspektywie społecznej dodatkowo również koszty utraconej produktywności.

Ponadto, w związku przeprowadzono w Agencji obliczenia własne zmienia się wnioskowanie odnośnie opłacalności octanu glatirameru w porównaniu względem

Koszty całkowite stosowania octanu glatirameru od kosztów całkowitych stosowania

Koszty całkowite stosowania octanu glatirameru przy uwzględnieniu w każdej z przyjętej dla analizy perspektywy (płatnika, wspólna, społeczna).

Natomiast, w każdym z analizowanych wariantów octan glatirameru jest

Aktualnie Copaxone (wraz z interferonami) jest refundowany w ramach PL, przy czym zaznacza się, iż terapia nie może przekraczać 60 mcy. W proponowanym projekcie PL zakłada się zniesienie ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii. Ponieważ aktualnie żaden z leków w PL nie jest dostępny >60mcy, dla octanu glatirameru w tym „wskazaniu”/populacji nie ma refundowanego komparatora. Wobec braku refundowanego komparatora – należy uznać, że okoliczności z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu płatnika publicznego wynikających z [REDAKTOWANO]

Populację docelową stanowią [REDAKTOWANO] chore na stwardnienie rozsiane [REDAKTOWANO]. Analizę prowadzono w [REDAKTOWANO] horyzoncie czasowym [REDAKTOWANO].

Wyniki analizy wykazały, że [REDAKTOWANO]. Koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego, [REDAKTOWANO].

Z uwagi na zastrzeżenia, co do przyjętej przez wnioskodawcę [REDAKTOWANO], zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń własnych, które traktowane będą, jako wariant analizy wrażliwości. [REDAKTOWANO].

W wariacie [REDAKTOWANO].

Natomiast w [REDAKTOWANO]. Koszty te są znacząco wyższe od kosztów oszacowanych przez wnioskodawcę.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

4 spośród ankietowanych ekspertów klinicznych, w tym konsultanci krajowi w dz. neurologii oraz neurologii dziecięcej, a także przedstawiciel organizacji reprezentujących pacjentów, zgłosiło swoje uwagi do proponowanego programu lekowego. Uwagi dotyczyły przede wszystkim doprecyzowania kryteriów włączenia i wykluczenia ([REDAKTOWANO]).

Zgłoszono także potrzebę utworzenia rejestru chorych na stwardnienie rozsiane.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Spośród zidentyfikowanych rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych dla octanu glatirameru zdecydowaną większość stanowią rekomendacje pozytywne. Rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie octanu glatirameru w I linii leczenia MS oraz u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną MS. Pozytywne rekomendacje refundacyjne najczęściej precyzują jakie kryteria kwalifikacji muszą spełniać pacjenci aby terapia octanem glatirameru mogła być u nich stosowana. W zależności od rekomendacji wymagane jest spełnienie kryteriów kwalifikacji ABN, punktacji w skali EDSS lub wystąpienia określonej liczby rzutów.

Żadna z rekomendacji klinicznych czy refundacyjnych nie definiowała maksymalnego czasu leczenia GA. Większość rekomendacji klinicznych określało możliwe przyczyny i definiowało kryteria modyfikacji lub przerwania leczenia GA. Wszystkie rekomendacje odnoszące się do przerwania leczenia podkreślały, że taką decyzję powinien zawsze podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem. Czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo jak długo jest wykazywana skuteczność stosowanego leczenia.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

- Berkow 1995** Berkow R, red. Podręcznik diagnostyki i terapii. Urban & Partner, Wrocław 1995, strony 1739-42;
- Cegielska 2006** Cegielska J, Kochanowski J. Zastosowanie dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego. *Terapia* 2006, 171: 26-30
- Członkowska 2006** Członkowska A, Mirowska-Guzel D. Stwardnienie rozlane. W: *Choroby Wewnętrzne Szczeklik A (red) ISBN 83-7430-069-8 Medycyna Praktyczna, Kraków 2006; tom 2, 1943-8*
- Kurkowska-Jastrzębska 2007** Kurkowska-Jastrzębska I, Mirowska-Guzel D. Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozlanym. *Terapia* 2007, (189): 50-3
- 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 2007** Losy J, Tokarz-Kupczyk E, Wyglądalska-Jernas H. Stwardnienie rozlane – schematy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Zwiastun Vademecum Neurologa i Psychiatry* 2007
- Losy 2013** Stwardnienie rozlane pod red. J. Losy. Czelej 2013
- Mirowska 2007** Mirowska Guzel D, Członkowska A, Stwardnienie rozlane – nie zawsze ciężka choroba. *Terapia* 2007, 189: 46-9
- 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
- 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** Selmaj K. Stwardnienie rozlane - kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2005, tom 1, nr 3
- Siger 2011** Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity, *J. Neurol. Sci.*, 2011, 303:50-2.
- Szczeklik 2013** Szczeklik A., Gajewski P. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013
- Walczak 2008** Walczak A., Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A
- Zaborski 2000** Stwardnienie rozlane - próby leczenia aktywnych postaci choroby, *Terapia* 2000, 96: 41-7.
- MSS 2008** Multiple Sclerosis Society, Diagnostyka - wstęp do stwardnienia rozlanego; http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web_025a581e.pdf [z dn. 18.04.2014]

Rekomendacje kliniczne

- AAFP 204** CALABRESI P.A. Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis, *Am Fam Physician*. 2004 Nov 15;70(10):1935-1944. <http://www.aafp.org/afp/2004/1115/p1935.html> (dostęp w dn. 18.04.2014)
- AAN 2002** Goodin D.S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines, *Neurology* 2002; 58; 169-178. <http://www.neurology.org/cgi/content/full/58/2/169> (dostęp w dn. 18.04.2014)
- AAN 2011** Goodin D.S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. 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 (dostęp w dn. 18.04.2014 r.)
- AWMF 2012** DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, 030/050 Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050L_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf (dostęp w dn. 18.04.2014)
- Banwell 2011** Banwell B. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient, *Nat. Rev. Neurol*. 7, 109–122 (2011) <http://www.sickkids.ca/brainnetwork/Portals/0/speakers/Banwell-nrneurol.pdf> [dostęp z dn. 18.04.2014]
- CADTH/CED AC 2013** Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013, Volume 1, Issue 2C.
- Ghezzi 2010** Ghezzi A. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010 Oct;16(10):1258-67.
- IPMSSG 2007** Pohl D. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants; *NEUROLOGY* 2007;68(Suppl 2):S54–S65 http://www.neurology.org/content/68/16_suppl_2/S54 (dostęp z dn. 18.04.2014)
- IRF 2010** Soelberg Sorensen, Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose, 2010 http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedstidning/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm [z dn. 18.04.2014]
- Kes 2012** Kes VB, Zavoreo I, Seric V, et al. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clinica Croatica*; 51; 1; 117-135; 2012.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne

CADTH 2013 http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf (dostęp 18.04.2014r.)

HAS 2011 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/copaxone_-_ct-9471.pdf (dostęp 18.04.2014r.)

**AGDH 2010,
2014** <http://pbs.gov.au/medicine/item/8726g> (dostęp 18.04.2014 r.)

**ELMMB
2012** <http://www.elmmb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/8/8-2/> (dostęp 18.04.2014 r.)

DoH 2010 http://www.mstrust.org.uk/downloads/rss_2010.pdf (dostęp 18.04.2014 r.)

NICE 2002 TA32 Multiple sclerosis – beta interferon and glatiramer acetate: guidance, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11441/32290/32290.pdf> (dostęp w dn. 18.04.2014 r.)

**PHARMAC
2012** http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/15/sched.pdf (dostęp 18.04.2014 r.)

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego oraz analiza efektywności klinicznej dla octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienia rozlanego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii, [REDACTED], Kraków 2014;
- Zal. 2. Analiza ekonomiczna octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, [REDACTED], Kraków 2014
- Zal. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia octanu glatirameru (Copaxone®) stosowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej, kwalifikujących się do leczenia w ramach przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach programu lekowego („Leczenie stwardnienia rozlanego ICD-10 G 35”) powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu terapii, [REDACTED], Kraków 2014;
- Zal. 4. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Copaxone®, [REDACTED], Kraków, luty 2014.