



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu produktu leczniczego  
Betaferon (interferon beta-1b)  
we wskazaniu: u pacjentów  
z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia  
rozсіяnego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat  
wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-15/2014

Data ukończenia: 1 czerwca 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Bayer 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:** Bayer 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**

**AAN**- Amerykańska Akademia Neurologii (ang. *American Academy of Neurology*)  
**ABN**- Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (ang. *Association of British Neurologists*)  
**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**AWFM** – (ger. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*)  
**bd** - brak danych  
**CADTH**- Kanadyjska agencja HTA (ang. *Canadian Agency for Drugs Technologies in Health*)  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności  
**EDSS**- skala uszkodzeń układu nerwowego Kurtzkiego (ang. *Expanded Disability Status Scale*)  
**EMA** -Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)  
**EMSP**- Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego (ang. *European Multiple Sclerosis Platform*)  
**FDA** - Agencja Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. *Food and Drug Administration*)  
**GA**- octan glatirameru (ang. *Glatiramer acetate*)  
**HAS**- Francuska agencja HTA (franc. Haute Autorité de Santé)  
**i.m.**- podanie domięśniowe  
**IFNB**-Interferon beta  
**IS**- wynik (różnica istotny statystycznie)  
**NICE**- Brytyjska agencja HTA (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*)  
**NMSS**- Narodowe Towarzystwo ds. Stwardnienia Rozsianego (ang. *National Multiple Sclerosis Society*)  
**OUN** - ośrodkowy układ nerwowy  
**PBAC**- Australijska agencja HTA (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)  
**PPMS**- pierwotnie przewlekłe postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*)  
**RCT**- randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial*)  
**RRMS**- rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*)  
**s.c.** - podanie podskórne  
**SM** - stwardnienie rozsiane (ang. *Multiple Sclerosis*)  
**SPMS** - wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**MD** –średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (ang. – *Mean Difference*) (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)  
**PL**- program lekowy  
**PS**- przegląd systematyczny  
**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)  
**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji  
**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)  
**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)  
**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
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 .....	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej.....	17
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>20</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne .....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.....	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia.....	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	31
FS – układ czynnościowy .....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	36
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	45
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>46</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	46
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	47
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	52
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	53
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	54
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	54
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>54</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	58
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy.....	58
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	63
■ [redacted] .....	63
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>64</b>
■ [redacted] .....	66

---

<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>67</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	67
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	68
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	69
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>69</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>71</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>74</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>81</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>82</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

25.04.2014 r. MZ-PLR-460-20838-2/KB/14

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Betaferon (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN 5909990619375

Wnioskowane wskazanie: „U pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby”

(zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 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)

Bezpłatny

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Bayer Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Bayer Pharma AG.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Novartis Europharm Ltd. - Extavia (interferon beta-1b)

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Biogen Idec Limited – Avonex (interferon beta-1a);
  2. Merck Serono Europe Ltd. - Rebif (interferon beta-1a);
  3. Teva Pharmaceuticals Ltd. – Copaxone (octan glatirameru).
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 25 kwietnia 2014 roku do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (data z pisma 25 kwietnia 2014 r.) pismo znak MZ-PLR-460-20838-2/KB/14, z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny (...) produktu leczniczego

- Betaferon (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN 5909990619375.

Wnioskowane wskazanie: „U pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby” (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy).

Wraz z pismem zlecającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia, a także komplet analiz farmakoekonomicznych.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 12 maja 2014 r., znak: AOTM-OT-4351-15(10)/MDa/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, po czym MZ w piśmie z dnia 13 maja 2014 roku znak: MZ-PLR-460-20838-4/KB/14 (data wpływu do Agencji 15 maja 2014 r.) wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Następnie zgodnie z pismem z dnia 22 maja 2014 r., znak MZ-PLR-460-20838-5/KB/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosków. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA i uzupełnienie:

- [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Analiza problemu decyzyjnego, [redacted] Warszawa 2014;
- [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Analiza kliniczna; [redacted]
- [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego,” Analiza ekonomiczna; [redacted] Warszawa 2014;
- [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Analiza wpływu na budżet; [redacted] Warszawa 2014;
- [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Analiza racjonalizacyjna; [redacted] Warszawa 2014;
- [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-20838-4/KB/14; [redacted] Warszawa 2014

W ramach przesłanych uzupełnień wnioskodawca wraz z wersjami papierowymi analiz przedłożył zaktualizowane wersje arkusza kalkulacyjnego MS Excel.

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

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

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

Dokumenty	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
-----------	--------------------------------	-------------------------------------



Nr i data wydania	Interferon beta 1-a	
<p>Stanowisko RP nr 131/2014 z dn. 5 maja 2014 r. Rek. Prezesa Agencji Nr 116/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex</b> (interferon beta 1a), roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.-strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, kod EAN: 5909990008148 we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Avonex (interferon-beta 1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem określenia kryteriów zakończenia leczenia, w razie braku skuteczności leczenia, analogicznie do kryteriów określonych przez NICE w 2013 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w pierwszej linii (...)</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> „Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Avonex (interferon-beta 1a), roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.- strz. (+ 4 igły), 0,5 ml, w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy interferonem-beta 1a w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego. Zastosowanie interferonów beta (w tym wnioskowanej technologii) jest terapią pierwszego wyboru w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (...)</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.<sup>1</sup></p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne</b> 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</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje pozytywne stanowisko odnośnie finansowania Interferon beta 1-a w ramach TPZ leczenia stwardnienia rozsianego. Zmiany w zapisach TPZ dotyczą min. obniżenia wieku dla terapii poniżej 16 roku życia i wydłużenia maksymalnego czasu leczenia do 5 lat.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, <b>jako świadczenia gwarantowanego</b> z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, Wnioskowany projekt programu zdrowotnego poprawia obecną sytuację w zakresie dostępu pacjentów do terapii, poprzez rozszerzenie grupy docelowej (...)</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><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Negatywne stanowisko Rady ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji programu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, mając na uwadze prace nad nowelizacją programu zdrowotnego „leczenie stwardnienia rozsianego”, oraz zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (...), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących..</p>
<p>Uchwała RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r.</p>	<p><u>Uchwała:</u> Rada <b>rekomenduje finansowanie Interferon beta 1-a</b> 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><u>Uzasadnienie:</u> Interferon beta 1-a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.</p>	<p>nd</p>

<sup>1</sup> [w tym produktów leczniczych: Avonex, Rebif i Betaferon – przyp. analityka]

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Octan glatirameru (Copaxone)			
Octan glatirameru (Copaxone) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Rekomendacja nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone</b> (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 rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. <b>Uzasadnienie:</b> Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkunastu lat została dokładnie określona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS. W opinii wszystkich krajowych ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej MS powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia (...)	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Copaxone</b> (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy. <b>Uzasadnienie:</b> Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niepełnosprawności pacjentów. Większość obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych zaleca stosowanie terapii tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych.
	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	<b>Zalecenia:</b> Rada <b>opiniuje pozytywnie finansowanie</b> octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego”, z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta”, z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat. <b>Uzasadnienie:</b> Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu dla octanu glatirameru	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją</b> w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”. <b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu.
	Uchwała RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	<b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych Copaxonu (octan glatirameru) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami $\alpha$ lub $\beta$ , a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu.	bd

## leczenie ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego

		<p><u>Uzasadnienie:</u> Octan glatirameru ma efektywność kliniczną podobną do interferonów, korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozsianego. Istnieje grupa pacjentów, którzy nie tolerują leczenia interferonami lub leczenie to jest u nich nieskuteczne. (...)</p>	
	Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>nie zaleca finansowania</b> ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.</p>	bd
Fingolimod (Gilenya)			
Fingolimod i natalizumab w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	Opinia RP nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości wyraża <b>pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu</b>, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.</p>	nd
Gilenya (fingolimod) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2012 z dnia 8 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 76/2012 z dnia 8 października 2012 r. Prezesa AOTM</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>rekomenduje objęcie produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) refundacją</b> w ramach programu lekowego - leczenie stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu, w ramach oddzielnej grupy limitowej (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Fingolimod (...) stanowi obecnie rekomendowaną technologię zalecaną przez kompetentne stowarzyszenia medyczne w leczeniu chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami I-ego rzutu (interferon beta, octan glatirameru).</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod)</b> we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) (...). Fingolimod jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p>
Prowadzenie leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy preparatem Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu.	Opinia RP nr 220/2012 z dnia 8 października 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa, że <b>nie ma podstaw do wyznaczenia optymalnego okresu trwania terapii fingolimodem</b>. Zgodnie z aktualnie rekomendowanymi standardami farmakoterapii stwardnienia rozsianego, leczenie powinno trwać tak długo, jak długo chory odnosi z niego korzyści zdrowotne.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Mimo, że brak jest pewnych danych na temat długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu, nie istnieją żadne realne dowody medyczne do ograniczenia czasowego terapii fingolimodem inne, niż stan kliniczny chorego z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p>	

## leczenie ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego

		Kompetentne stowarzyszenia medyczne także nie określają optymalnego czasu trwania terapii fingolimodem.	
Natalizumab (Tysabri)			
Fingolimod i natalizumab w leczeniu stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu	Opinia RP nr 187/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.	<b>Zalecenia:</b> Rada Przejrzystości wyraża <b>pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją fingolimodu i natalizumabu</b> , w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” <b>Uzasadnienie:</b> W przypadku szybko postępującej postaci stwardnienia rozsianego lub przy nieskuteczności leczenia przy pomocy interferonu, zgodnie z zatwierdzonymi charakterystykami produktów leczniczych, zastosowanie znajdują natalizumab lub fingolimod.	nd
Objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab) w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)”	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r.  Rekomendacja nr 1/2013 z dnia 7 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<b>Zalecenia:</b> Rada uważa za <b>zasadne finansowanie leku Tysabri (natalizumab)</b> 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 (...) <b>Uzasadnienie:</b> 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.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tysabri (natalizumab)</b> w ramach programu lekowego „leczenie natalizumabem chorych ze stwardnieniem rozsianym (ICD-10 G35.0)” <b>Uzasadnienie:</b> Wyniki opublikowanych doniesień naukowych wskazują, że terapia natalizumabem prowadzi do redukcji lub całkowitego zaniku klinicznych oraz radiologicznych oznak aktywności choroby. W sposób istotny poprawia to jakość życia pacjentów oraz ma wpływ na zmniejszenie się liczby hospitalizacji. Choroba dotyka głównie ludzi w młodym wieku, u szczytu ich możliwości produkcyjnych. Wprowadzenie terapii natalizumabem pozwoli na utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby.
Zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK Nr 37/2010 z dnia 24 maja 2010 r., Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 19/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<b>Zalecenia:</b> Rada Konsultacyjna <b>uznaje za niezasadne</b> zakwalifikowanie świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. <b>Uzasadnienie:</b> 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.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia</b> 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. <b>Uzasadnienie:</b> Wyniki analizy efektywności klinicznej natalizumabu vs 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 poprawie fizycznej oraz mentalnej mierzonej wg skali SF-36.

Źródło: [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)

## 2.4. Problem zdrowotny

## Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

## ICD-10 G35 Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej 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 SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza. Na początku choroby najczęstsza jest postać z rzutami i remisjami, która przechodzi w postać wtórnie postępującą. Ponieważ choroba ma charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, powodowana nią niesprawność stanowi duży problem społeczny.

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

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

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

[Źródło: Szczeklik 2013]

### Epidemiologia

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

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

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

### Etiologia i patogenezę

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego (...) Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ następnie CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendrogleju i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych. (...) „W wyzwaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej znaczenie odgrywają geny wrażliwości i odporności na SM 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 SM u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych” [Losy 2013].

[Losy 2013, Szczeklik 2013]

### Klasyfikacja

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

- rzutowo-remisyjną (ang. *Relapsing-Remitting MS*, RRMS);
- pierwotnie postępującą (ang. *Primary Progressive MS*, PPMS);

- wtórnie postępującą (ang. *Secondary Progressive MS*, SPMS), rozwijającą się w przebiegu RRMS, postępującą z nakładającymi się rzutami.

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

Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją, albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania organizmu przy gwałtownym 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 rozsianego opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wielogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

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

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

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

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

### Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR)

objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia<sup>2</sup>. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM 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. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy” [Selmaj 2005].

[Źródło: Losy 2013, Selmaj 2005]

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

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

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> ) <b>EDSS</b>	<p>Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia.</p> <p>Według skali:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS;</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) a bo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, a bo 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) a bo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną</p>

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

Nazwa skali	Opis skali
	lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach); 9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4); 9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4); 10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.
Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> ) <b>MSFC</b>	Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych: a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg) c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

## Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

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

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

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

[Źródło: *Diagnoza wstęp do stwardnienia rozsianego (SM) 2008*<sup>3</sup>]

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 obejmuje terapię:

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

[Źródło; *Szczeklik 2013, Losy 2013*]

## Przebieg naturalny i rokowanie

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

## Dziecięca i młodzieńcza postać SM

<sup>3</sup> [http://www.msociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just\\_Diagnosed\\_Polish\\_0808\\_-\\_web.025a581e.pdf](http://www.msociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf) (data dostępu 29.05..2014 r)



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

U znacznej większości pacjentów pediatrycznych SM ma przebieg rzutowo-remisyjny (*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 SM oceniana jest jako większa niż u dorosłych. Objawy rzutu u młodych chorych wydają się ustępować szybciej i w większym stopniu, być może w związku z większą plastycznością OUN, w którym nie zakończył się jeszcze proces rozwojowy. Zdaniem wielu autorów, przebieg SM o wczesnym początku jest łagodniejszy i kolejne stopnie niepełnosprawności osiągane są po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych. Jednak wieloletnie obserwacje chorych na SM o wczesnym początku wykazują, że do nieodwracalnej umiarkowanej lub znacznej niepełnosprawności dochodzi u nich w wieku wcześniejszym niż u pacjentów z początkiem choroby w 3-4 dekadzie życia.

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

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN: 5909990619375
<b>Substancja czynna</b>	interferon beta-1b
<b>Droga podania</b>	iniekcja podskórna
<b>Mechanizm działania</b>	Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	1. 30 listopada 1995, EU/1/95/003/005 2. 30 listopada 1995, ostatnie przedłużenie: 31 stycznia 2006 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„U pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby” Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku w ramach programu lekowego
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<u>Dorośli:</u> Zalecaną dawką produktu Betaferon jest 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień. <u>Dzieci i młodzież:</u> Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymujących produkt Betaferon w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak informacji na temat stosowania produktu Betaferon u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu Betaferon. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień. Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250

	m krogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Betaferon wskazany jest w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;</li> <li>– pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rozpoczęcie leczenia w ciąży;</li> <li>– Pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie nadwrażliwością na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>– Pacjenci z ciężką depresją i(lub) myślami samobójczymi;</li> <li>– Pacjenci z nie wyrównaną chorobą wątroby;</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	Nie

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Niemcy.

Interferon beta 1b w dawce 0,3 mg został również zarejestrowany przez FDA dnia 23 lipca 1993 r. pod nazwą handlową: BETASERON

[Źródło: strona internetowa FDA: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103471s5185lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103471s5185lbl.pdf) (data dostępu 29.05.2014 r.)

W Polsce ze środków publicznych refundowany jest również produkt leczniczy Extavia (interferon beta-1b) podmiot odpowiedzialny Novartis.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”
<b>Cel programu</b>	Celem leczenia jest terapia SM przy zastosowaniu interferonów beta (1a i 1b) oraz octanu glatirameru bez administracyjnych ograniczeń czasowych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>–</li> <li>–</li> <li>–</li> <li>–</li> <li>–</li> </ul>





### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego przeszukano strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych tj: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, International Pediatric MS Study Group, American Academy of Neurology, International Pediatric MS Study Group, European Multiple Sclerosis Platform, National Institute for Health and Clinical Excellence, Association of British Neurologists, European Neurological Society oraz stron Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).

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

W żadnej z 12 rekomendacji nie zdefiniowano maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia.

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

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

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

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
<p><b>Polska</b></p> <p><b>Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 2012</b></p>	<p>Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozsianym</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego z placebo</p>	<p>PTN rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak IFNB-1a i IFNB-1b w leczeniu RRMS. Udowodniono skuteczność tych leków, która polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30 - 35% (29% dla GA po 2 latach terapii oraz 32% po kolejnych 11 miesiącach) oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Wymienia się leki o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM stosowane w pierwszej linii leczenia: rekombinowany IFNB-1a (Avonex), rekombinowany IFNB-1b (Betaferon, Extavia), naturalny IFNB-1a (Rebif) oraz octan glatirameru, GA (Copaxone) (pacjenci ambulatoryjni, od 12 r.ż). Leki te powodują stosunkowo niewiele objawów niepożądanych, które są łagodne. W wieloletnich obserwacjach potwierdzono dość dobrą skuteczność interferonów beta-1a, interferonów beta-1b i octanu glatirameru, wykazano brak narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii.</p>	<p><b>Nie podano.</b></p> <p>Badania rejestracyjne GA i IFNB trwały 2 lub 3 lata, przedłużone badania otwarte wskazują, że długoterminowe odległe wyniki leczenia są jeszcze korzystniejsze.</p> <p>Podano natomiast <u>kryteria</u>, kiedy <u>leczenie immunomodulujące należy przerwać</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>choroba weszła w fazę wtórną postępującą, przy czym u pacjenta przez dłuższy czas nie występują żadne ataki (6-7 pkt w EDSS);</li> <li>wystąpią poważne działania niepożądane i nie można włączyć innego leku;</li> <li>u pacjenta, który nie współpracuje dobrze z personelem medycznym i nie pojawia się na wizyty kontrolne ani na badanie krwi;</li> <li>u pacjenta, który przez dłuższe, powtarzające się okresy nie stosuje się do zaleceń dotyczących przyjmowania leku.</li> </ol>
<p><b>Świat Banwell, 2011</b></p>	<p>Terapie dla SM: Postępowanie u pacjentów pediatrycznych</p>	<p>Na podstawie PubMed oraz doświadczeń własnych autorów przeglądu</p>	<p>Interferony beta (IFNB) 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 (przejsięcie z IFNB na GA lub odwrotnie) lub przejście do silniejszej terapii.</p>	<p><b>Nie podano.</b></p> <p>Ocena skuteczności i tolerancji leczenia po każdym 6 mies. leczenia IFNB lub GA.</p> <p><u>Należy przerwać leczenie IFNB lub GA w przypadku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Rocznej częstości rzutów (ARR)&gt; 0,6 w ciągu pierwszych 2 lat i ARR&gt; 0,35 w latach 2-5</li> <li>•Trwałego wzrostu wyniku EDSS&gt; 2-pkt.</li> <li>•Wystąpienia &gt;3 nowych zmian w MRI w ciągu pierwszych 12 miesięcy</li> </ul> <p>Więcej &gt;2 nowych zmian chorobowych (MRI) w roku 2 i 3</p> <p><u>Należy przerwać leczenie IFNB w przypadku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Utrzymującej się obecności przeciwciał neutralizujących anty-IFNB</li> <li>•utrzymującego się wysokiego poziomu AST, ALT (więcej niż dwa razy ponad normalny poziom)</li> <li>•utrzymującego się zbyt niskiego poziomu białych krwinek</li> <li>•obecności ciężkich, utrzymujących się reakcji przypominających grypę</li> <li>•braku tolerancji zastrzyków.</li> </ul> <p><u>Należy przerwać leczenie GA w przypadku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•utrzymującej się reakcji nadwrażliwości</li> <li>•braku tolerancji zastrzyków.</li> </ul> <p>W sytuacji „nieodpowiedniej odpowiedzi” na leczenie pierwszej linii rozważyć należy przejście do silniejszej terapii.</p>

## leczenie ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego

Świat International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) 2007, 2010	Pediatria forma RRMS	Na podstawie badań prospekt., kohortowych	IPMSSG rekomenduje stosowanie IFNB i GA, w I linii leczenia, jeśli nie ma przeciwwskazań, terapia powinna zostać wdrożona jak najwcześniej	<b>Nie podano.</b> Należy rozważyć <u>zmianę leczenia</u> w przypadku występowania poważnych skutków ubocznych, nieprzestrzegania zaleceń lekarza przez pacjenta lub u pacjenta nieodpowiadającego na leczenie.
Europa Ghezzi, 2010	Postępowanie w SM u dzieci: consensus europejski	Badania otwarte i wyniki uzyskane w wyspecjalizowanych ośrodkach	IFNB i GA są rekomendowane jako leki stosowane w I i II linii leczenia RRMS z możliwością zmiany GA na IFN-β lub odwrotnie w przypadku niepowodzenia terapii. Dzieci poniżej 12 roku życia wykazują tolerancję podobną do obserwowanej u starszych pacjentów, potrzebne są jednak dalsze badania, aby lepiej ocenić bezpieczeństwo stosowania leków immunomodulujących u tych pacjentów. Do tej pory nie zostały przeprowadzone żadne formalne badania kliniczne dotyczące terapii modyfikującej przebieg choroby (stwardnienia rozsianego) w subpopulacji pediatrycznej. Rozszerzenie stosowania takich leków w populacji pediatrycznej opiera się na udowodnionej skuteczności u osób dorosłych, po starannej dokumentacji bezpieczeństwa u dzieci. Leczenie IFNB lub GA powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów z aktywną formą RRMS, niezależnie od wieku; leczenie powinno być rozpoczęte wcześnie, zazwyczaj w momencie potwierdzenia diagnozy, należy monitorować pacjentów w celu potwierdzenia klinicznej skuteczności leczenia; pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia leczenia powinni być rozważeni jako kandydaci do leczenia drugiego rzutu; stosowanie terapii drugiego rzutu u dzieci i młodzieży powinno być ściśle monitorowane zgodnie z określonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia stwardnienia rozsianego	<b>Nie podano.</b> <b>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 rozsianego.</b>
Niemcy Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006, 2008	Aktualne zalecenia terapeutyczne dotyczące eskalacji leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozsianym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	<u>Zalecenia:</u> podstawowymi środkami leczniczymi stosowanymi w terapii SM są IFN-β i GA. W leczeniu RRMS obydwa preparaty można traktować równoważnie. W przypadku nietolerancji IFN-β lub braku skuteczności terapii, wynikającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zmianę IFN-β na GA. U pacjentów z RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie lekami immunosupresyjnymi, można wdrożyć leczenie natalizumabem. Zgodnie z wytycznymi terapia natalizumabem może być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką, aktywną postacią RRMS, potwierdzoną przez przynajmniej dwa poważne rzuty choroby w ciągu roku. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wskazywanym w dokumencie EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid	<b>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.</b>
Niemcy Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2012	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozsianego	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.	<b>Nie podano.</b> <u>Dotychczas nie ustalono minimalnego ani maksymalnego czasu leczenia.</u> Podano ogólne <u>zalecenia</u> dotyczące możliwych przyczyn przerwania terapii interferonami (i zastąpienia jej inną): ciąża, dowody na niepowodzenie leczenia (dwukrotne stwierdzenie obecności wysokiego miana przeciwciał neutralizujących - NAB). Jak dotąd brak jest zaleceń co do ryzyka prowadzenia


				długotrwałej terapii GA.
<p><b>Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence  NICE 2013</b></p>	Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	<p><u>Zalecenia:</u> NICE zaleca stosowania terapii modulującej powyżej 18 r.ż., w poszczególnych dokumentach odnośnie pojedynczych technologii NICE rekomenduje stosowania interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu MS, natalizumabu oraz fingolimodu w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonami. Teriflunomid zalecany jest w terapii RRMS o przebiegu łagodnym nie przechodzącym w postać ciężką (2013 r.).</p> <p>Odnosnie terapii IFN-β może być wdrożona pod warunkiem, że pacjent z RRMS spełnia następujące cztery warunki: może przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, miał co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat, jest w wieku 18 lat lub więcej, nie ma przeciwwskazań co do stosowania IFNB (rewizja 2004 r.).</p> <p>W maju 2012 r. pojawił się szkic aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, treść sugeruje wzięcie pod uwagę części populacji pediatrycznej (powyżej 16 roku życia):</p> <p><b>Planowana data publikacji zaktualizowanych wytycznych: październik 2014 r.</b></p>	<p><b>Nie podano.</b></p> <p>Jest prawdopodobne, że u pacjentów z SM aktualnie rutynowo leczonych IFNB lub GA lub leczonych w ramach badania klinicznego, może dojść do 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 określonych dla odstąpienia od leczenia wydanych w Wytycznych Stowarzyszenia Brytyjskich Neurologów opublikowanych w styczniu 2001 roku. Dotyczy to również wszystkich uczestniczących pacjentów, którzy kończą badanie kliniczne (niezależnie, czy otrzymywali placebo czy aktywny lek) oraz kobiet, u których leczenie zostało przerwane z powodu ciąży.</p> <p>Pacjentom z SM, którym zaoferowano leczenie interferonem beta lub GA powinno się przekazać i omówić przed rozpoczęciem leczenia następujące kryteria przerwania terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie nietolerowanych przez pacjenta skutków ubocznych</li> <li>zajście w ciążę lub staranie się o zajście w ciążę</li> <li>wystąpienie dwóch rzutów choroby w okresie 12 miesięcy</li> <li>przejście RRMS w postać wtórnie postępującą z obserwowanym wzrostem niepełnosprawności utrzymującej się powyżej okresu sześciu miesięcy</li> </ol> <p>utrata zdolności poruszania się z pomocą lub bez pomocy, która utrzymuje się przez okres dłuższy niż sześć miesięcy.</p>
<p><b>Wielka Brytania Association of British Neurologists (ABN), 2009</b></p>	Stwardnienie rozsiane	Nie podano	<p><u>Zalecenia:</u> ABN rekomenduje stosowanie GA i IFNB pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 roku życia (nieopuszczony 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.</p>	<p><b>Nie podano</b></p> <p>ABN podkreślają brak możliwości jednoznacznego określenia czasu trwania terapii modulującej RRMS. Decyzja dotycząca przerwania leczenia powinna być podejmowana indywidualnie, przy uwzględnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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,</li> <li>rozwój SPMS z towarzyszącą niepełnosprawnością znacznego stopnia (EDSS ≥7 pkt),</li> <li>pozytywny wynik testu na przeciwciała neutralizujące NAb, w szczególności gdy występuje w połączeniu z wyżej wymienionymi klinicznymi kryteriami</li> </ul> <p><u>Decyzja o rozpoczęciu i przerwaniu leczenia jest podejmowana przez neurologa</u> w porozumieniu z pacjentem. Nie jest możliwe określenie dla wszystkich pacjentów kryteriów przerwania</p>

				leczenia. Przedstawiono kilka kryteriów, które należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o przerwaniu leczenia: 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.
<b>Dania</b> <b>Institut for Rational Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010</b>	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. <u>Leczenie interferonami beta należy przerwać, jeśli pacjenci mają wysokie stężenie NAb we krwi oznaczone co najmniej w 2 pomiarach w 6-miesięcznych odstępach.</u>
<b>Australia</b> <b>Royal Australian College of General Practitioners – RACGP 2011</b>	Stwardnienie rozsiane – diagnostyka, postępowanie, rokowanie	Badania kliniczne	RACGP wymienia leki stosowane w I linii leczenia RRMS: IFNB-1a, IFNB-1b, GA.	<b>Nie podano.</b>
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013</b>	Stwardnienie rozsiane-postać RRMS		CDEC rekomenduje IFNB oraz GA w terapii RRMS. Jako wstępne leczenie zalecany jest GA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest terapia IFN-beta. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFN-beta lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia GA. W przypadku niepowodzenia ww. Terapii możliwe jest wdrożenie terapii fingolimodem, natalizumabem, fumaranem dimetylu. W doborze terapii należy uwzględnić indywidualne cechy pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii.	<b>Nie podano.</b>
<b>USA</b> <b>American Academy of Neurology, 2002, 2011 (AAN)</b>	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III	<b>AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu.</b> W grupie IFN wyróżniono: IFN-beta-1b (Betaseron) oraz IFN-beta-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie IFN-beta, jak wykazano w badaniach, korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFN-beta jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał neutralizujących NAb w organizmie pacjenta. Zwraca się uwagę, że	<b>Nie podano.</b>



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

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu stwardnienie rozsiane w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</b></p>	<p>„W ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego stosowane są produkty lecznicze: interferon beta 1a (Avonex 20% - chorych, Rebif - 18% chorych), interferon beta 1b (Betaferon – 40% chorych) i octan glatirameru (Copaxon – 20% chorych)”</p>	<p>„Nie ma takiej technologii. Do I-szej linii leczenia stosowane są produkty lecznicze: interferon beta 1a, interferon beta 1b i octan glatirameru.”</p>	<p>„Ceny produktów leczniczych są porównywalne.”</p>	<p>„Skuteczność wcześniej wymienionych produktów leczniczych jest porównywalna.”</p>	<p>„Wszystkie wcześniej wymienione produkty lecznicze są rekomendowane w wytycznych postępowania zarówno w Polsce jak i całym świecie.”</p>
	<p>„Obecnie pacjent kończący 5 letnie leczenie immunomodulujące (niezależnie od zastosowanego preparatu) ma trzy wyjścia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ubieganie się o ponowną kwalifikację do terapii. Przy czym jeśli terapia była skuteczna, zmniejszona została liczba rzutów to pacjent nie będzie spełniał kryteriów kwalifikacyjnych!</li> <li>- zbieranie własnych funduszy na kosztowne leczenie, co może okazać się bardzo nieskuteczne, gdyż leki te należą do kosztownych,</li> <li>- rezygnacja z aktywnego leczenia. Trudno określić dokładnie grupę pacjentów, która w tym roku</li> </ul>	<p>„Jeśli będzie istniała możliwość leczenia pacjentów powyżej 5 lat, pacjenci po prostu będą mogli być aktywnie leczeni, bez zagrożenia przerwaniem terapii i postępowaniem choroby.”</p>	<p>„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 nasilenia się objawów choroby, bardzo toksyczną – cytostatyki.”</p>	<p>„Obecnie obowiązujący algorytm leczenia przedstawiono w punkcie 9 [przypis AOTM: punkt 9 w Stanowisku Ekspertkim dotyczący technologii rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/ stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu]. Został on opracowany w oparciu o wskazania terapeutyczne leku (rejestrację EMA) i uzależnia dobór preparatu od progresji choroby. Jako leki pierwszego rzutu wymieniane są na równi interferony beta 1 a i interferony beta 1 b oraz octan glatirameru. Dobór preparatów do danego pacjenta powinien być</p>	<p>„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 przypadku braku skuteczności leków 2 rzutu stosuje się cytostatyki np. mitoxantron.”</p> <p>Wytyczne EMA dotyczące terapii modyfikujących przebieg rzutowo-</p>

	<p>kończy pięcioletnie leczenie. Takimi danymi powinien dysponować NFZ. My orientacyjnie, z informacji od chorych oceniamy łączną liczebność na wszystkich lekach immunomodulujących pierwszego rzutu na około 1000 osób.”</p>			<p>indywidualny, jest zależny od ogólnego stanu zdrowia, przeciwwskazań u danego pacjenta oraz historii leczenia.</p> <p>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 wskazania.</p> <p>Skuteczność Tecfidery była porównywalna z octanem glatirameru (nieznacznie wyższa) oraz placebo. Skuteczność Lemtrady porównywano do interferonu 1a (Rebif) - okazała się prawie dwukrotnie wyższa, a skuteczność Aubagio uznano za porównywalną do obecnie stosowanych terapii. Źródło: EMA” Tecfidera<sup>4</sup>, Lemtrada<sup>5</sup>, Aubagio<sup>6</sup></p> <p>„Należy przypuszczać, że wejście na rynek wspomnianych preparatów spowoduje zmiany w dotychczas stosowanym algorytmie. Trzeba jednak pamiętać, że interferon beta 1 b to preparat najdłużej stosowany na rynku, zatem - ma przewagę nad nowymi lekami. Znany jest bowiem poziom bezpieczeństwa w długofalowym stosowaniu.”</p>	<p>remisyjna postaci stwardnienia rozsianego w I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avonex (interferon beta-1a)</li> <li>- Rebif (interferon beta-1a)</li> <li>- Betaferon (interferon beta-1b)</li> <li>- Extavia (interferon beta-1b)</li> </ul>
--	--	--	--	---	--

<sup>4</sup> <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curi^aaes/medicmes/human/roedicines/0Q26Ql/hiirfianmed001657isp&inid-WCOB0iac058001d124>

<sup>5</sup> <http://www.ema.europa.eu/eroa/mdex.jsp?curl=:ipages/medicines/human/medicines/0037i8/humanmed00i678isp&imd-WCOB01ac058QQid124>

<sup>6</sup> <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curi=Daaes/medicines/human/medicines/002514/humanmed00i645.iso&mid=WCOB01ac058001d124>

## leczenie ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego

	„Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Copaxone”	„Nie ma”	„Ceny są zbliżone, wynikają z negocjacji”	„Podobna skuteczność wszystkich preparatów z punktu 5 [przypis AOTM: Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Copaxone]”	<p>„Langer-Gouid i wsp. The American Academy of neurology's Top Five Choosing Wisely recommendations neurology 2013, 81, 1004-11, strona 1007-8 dotyczy stwardnienia rozsianego</p> <p>Lamantia L i wsp. Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2012, 1, CD005181</p> <p>Shirani A i wsp. Investigation of heterogeneity in the association between interferon beta and disability progression in multiplesclerosis observational study. Eur J Neurol 2013, doi:10.1111, ene.12324”</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 na interes pacjentów pozytywnie odpowiadających na leczenie w okresie 60 miesięcy, powinny być kontynuowane powyżej obowiązującego obecnie czasu terapii. Z tego powodu w bibliografii uwzględniono również</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 niemedyczne (opieka społeczna).”</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. Szczegółowe dane bibliograficzne (badania międzynarodowe) zamieszczone zostały poniżej.</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 pacjenczkich (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</p>

leczenie ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego

	artykuły odnoszące się do pozostałych preparatów."	(skutki uboczne terapii, możliwy postęp niesprawności po zaprzestaniu leczenia) i budżet (koszty terapii) leczenia lekami II-rzutu."			stosowany w refundacji."
--	--	--	--	--	--------------------------

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	PO	DS
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>										
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780	3969	3969	B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4167,72	4376,11	4376,11			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934		4086,72	4291,06	4291,06			
	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł. a 1,5 ml	5909990728503	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3528,36	3704,78	3704,78			
Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp.strz.0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	5909990568819	3818,88		4009,82	2593,35				
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3 057,48	3 210,35	3 210,35			
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996		2862	3005,1	3005,1			
Fingolimodum	Gilenya, kaps. twarde, 0,5 mg	28 kaps. twarde	5909990856480	1105.0, Fingolimod	7 344,00	7 711,20	7 711,20	B.46		
Natalizumab	Tysabri, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiolka	5909990084333	1116.0, Natalizumab	6367,8	6686,19	6686,19			

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy jako komparatory dla stosowania produktu leczniczego Betaferon, w terapii ustępująco-nawracającej postaci SM, bez administracyjnych ograniczeń czasowych, przyjęto: inne leki finansowane ze środków publicznych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” (z ograniczeniem do maksymalnie 5 lat terapii), takie jak: interferon beta-1a oraz octan glatirameru, a także brak leczenia immunomodulacyjnego.

W poniższej tabeli przedstawiono dokładny opis argumentów Wnioskodawcy uzasadniających wybór IFNB-1a, GA oraz braku leczenia immunomodulującego, jako komparatorów dla IFNB-1b, stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, zgodnym z uzgodnionym projektem programu lekowego. Na podstawie analizy m.in. aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz otrzymanych opinii ekspertów praktyki klinicznej analitycy AOTM stwierdzają, iż wybrane komparatory są terapią, będącą aktualną, najskuteczniejszą i zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego praktyką, jednakże z uwagi na fakt, iż leki te nie są obecnie finansowane ze środków publicznych powyżej 60 mies. terapii, nie stanowią one aktualnie refundowanych, we wnioskowanym wskazaniu, technologii alternatywnych, dlatego w opinii analityków AOTM zasadność wyboru komparatorów budzi wątpliwości.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>interferon beta-1a</b> (Avonex, Rebif)	Wnioskodawca jako uzasadnienie wyboru powyższych komparatorów przytoczył treść Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań oraz Wytycznych AOTM, podkreślając, iż „komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję)”. Powyższy wybór został uznany przez analityków AOTM za niewłaściwy, ze względu na fakt, iż ani żaden z IFNB-1a ani GA nie jest refundowany powyżej 60 mies. terapii, a więc nie są to technologie refundowane we wnioskowanym wskazaniu. W odpowiedzi wnioskodawca, w nadesłanej do AOTM dnia 22 maja 2014 r. odpowiedzi na pismo, znak: MZ-PLR-460-20838-4/KB/14, podał następujące uzasadnienie wyboru komparatorów: „W przedstawionych analizach HTA komparatorami są interferon beta-1a oraz octan glatirameru stosowane długoterminowo, ponieważ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ministerstwo Zdrowia zadeklarowało chęć „wydłużenia” Programu lekowego od 1 lipca 2014 dla substancji, które zostaną pozytywnie ocenione przez AOTM,</li> <li>• zarówno octan glatirameru, jak i interferon beta-1a zostały pozytywnie ocenione przez Radę Przejrzystości, a więc istnieje duże prawdopodobieństwo, że będą refundowane w ramach terapii długoterminowej.</li> </ul>	Wybór niezasadny
<b>octan glatirameru</b> (Copaxone)	W tym kontekście porównanie Betaferonu z interferonem beta-1a oraz octanem glatirameru stosowanymi długoterminowo, odpowiada na realną potrzebę oceniających. Jednocześnie tak zdefiniowany komparator jest zgodny z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM, jako realna praktyka, najskuteczniejsza i zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Pacjenci, którzy w ramach programu lekowego ukończyli 60-miesięczny okres terapii, kontynuują terapię lekami modyfikującymi przebieg stwardnienia rozsianego na koszt producentów leków (na prośbę Ministerstwa Zdrowia o przejęcie finansowania terapii przez firmy farmaceutyczne w okresie do podjęcia decyzji administracyjnych).”	Wybór zasadny
<b>brak leczenia immunomodulacyjnego*</b>		

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W toku systematycznego wyszukiwania, wykonanego przez wnioskodawcę nie odnaleziono wtórnych opracowań dotyczących długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Wyszukiwanie kontrolne Agencji przeprowadzone 7 maja 2014 r. potwierdziło powyższe.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukiwania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library – zastosowane źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Wyszukiwanie opracowań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono 21 lutego 2014 roku. Zastosowano hasła dotyczące stwardnienia rozsianego, wnioskowanej technologii, komparatorów oraz rodzaju badania. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dnia 7 maja 2014 roku. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które powinny zostać włączone przez wnioskodawcę do analizy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci w wieku <math>\geq 12</math> lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niespełnienie kryteriów włączenia</li> </ul>	brak uwag
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Interferon beta-1a (Betaferon) stosowany długoterminowo (co najmniej 6 lat)<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niespełnienie kryteriów włączenia</li> </ul>	brak uwag
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki stosowane w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego: interferon beta-1a, octan glatirameru stosowane długoterminowo lub brak leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niespełnienie kryteriów włączenia</li> </ul>	Zgodnie z informacjami w rozdziale 3.2.1. 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rzuty choroby</li> <li>▪ niepełnosprawność ruchowa mierzona wg rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (EDSS)</li> <li>▪ progresja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego</li> <li>▪ zmiany widoczne w obrazowaniu rezonansem magnetycznym w sekwencji T2 oraz po wzmocnieniu gadolinem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia</li> </ul>	brak uwag
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,</li> <li>▪ badania kliniczne bez randomizacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ opisy przypadków</li> <li>▪ artykuły przeglądowe i pogładowe</li> </ul>	brak uwag

<sup>7</sup> W analizie klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę zamieszczono następujące wyjaśnienie:

„Dotychczas leczenie w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego” (B.29) ograniczone jest do 60 miesięcy. Ministerstwo Zdrowia może rozważyć całkowite zniesienie ograniczenia czasowego lub wydłużenie dozwolonego czasu o jakiś okres. W tym drugim przypadku, trudno wyobrazić sobie aby ktokolwiek był zainteresowany wydłużeniem Programu o mniej niż 1 rok. Czyli, realnie, najmniejsze wydłużenie, które może mieć miejsce to wydłużenie do 6 lat. W konsekwencji, aby decydent mógł podjąć racjonalną decyzję należy mu przedstawić wyniki leczenia w okresie co najmniej 6 lat. Badania z okresem leczenia od 5 do 6 lat, nie wnoszą żadnej wartości i nie poprawią decyzji, bo z pewnością nie jest rozważane wydłużenie Programu o kilka miesięcy. Na potrzeby analizy, przyjęto założenie, że „leczenie długoterminowe” będzie rozumiane jako leczenie min. 6-letnie.”

<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania opublikowane w formie pełnotekstowej</li> <li>▪ publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych)</li> <li>▪ raporty badań klinicznych</li> <li>▪ listy do redakcji</li> <li>▪ publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski</li> </ul>	brak uwag
----------------------	--	---	-----------

EDSS – rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*)

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 19 publikacji przedstawiających wyniki 13 badań obserwacyjnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia:

- interferon beta-1b (4 badania)

- ✓ długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego IFNB MS (*Ebers 2010, Ebers 2009, Reder 2010*)
- ✓ wyniki badań kontrolowanych bez randomizacji opublikowane w opracowaniach *Bencesik 2006, Knobler 1993 i Patti 2006*

- interferon beta-1a (3 badania)

- ✓ długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego PRISMS (*Kappos 2006*)
- ✓ długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania randomizowanego MSCRG, badanie ASSURANCE (*Bermel 2010*)
- ✓ badanie *Herndon 2005*

- interferony beta bez rozróżnienia wyników na dotyczące IFNb-1b i IFNb-1a (3 badania)

- ✓ *Drulovic 2013, Chan 2011, Paolillo 2002*

- octan glatirameru (3 badania)

- ✓ długoterminowa obserwacja pacjentów pierwotnie włączonych do badania Copolymer-1 (*Ford 2010, Ford 2006, Johnson 2005, Johnson 2003, Wolinsky 2001*)
- ✓ badania *Boiko 2013 i Miller 2008*

Poniżej szczegółowo opisano jedynie badania odnoszące się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego lub do poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby. Wybrane badania, które zostały opisane w AWA musiały charakteryzować się jak największą liczebnością populacji chorych na RRMS, oraz uwzględniać dwa ramiona badania, przy czym grupą porównawczą nie musiał być inny lek modyfikujący przebieg choroby, zaś mogła ją stanowić również krótsza terapia badaną, w konkretnym badaniu. interwencją (prowadzona przez mniej niż 5 lat). Szczegóły pozostałych badań, w tym tych, w których badano skuteczność IFNB łączenie (niezależnie od jego rodzaju) znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy i uwzględnionych w analizie weryfikacyjnej Agencji

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dotyczące interferonu beta-1b (INFB-1b)</b>				
<b>IFNB MS</b>  <i>Ebers 2010</i> <i>Reder 2010</i>  <b>Źródło finansowania:</b> Bayer HealthCare Pharmaceuticals Bayer Schering Pharma	- <b>liczba ośrodków:</b> 11 (USA i Kanada)  - <b>okres obserwacji</b> 16 lat  - <b>metoda badania wg autorów publikacji</b> odległa obserwacja pacjentów uczestniczących pierwotnie w randomizowanym badaniu klinicznym	Po zakończeniu 2-letniego, badania RCT – IFNB MS, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby.  Analizowano skuteczność INFB-1b w zależności od czasu leczenia.	- <b>kryteria włączenia</b> dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego zrandomizowani do badania IFNB MS - <b>liczebność populacji</b> 260 pacjentów	- złożony punkt końcowy: progresja niepełnosprawności do odpowiadająca $\geq 6$ punktom wg skali EDSS lub konwersja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozlanego - stopień niepełnosprawności oceniany na $\geq 6$ punktów wg skali EDSS - liczba zmian T1 i T2-zależnych w obrazie MRI - liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem w obrazie MRI - szanse przeżycia - bezpieczeństwo
<b>Patti 2006</b>  <b>Źródło finansowania:</b> badanie nie było finansowane przez sponsora korporacyjnego	- <b>liczba ośrodków:</b> 2 (Włochy)  - <b>okres obserwacji</b> 6 lat  - <b>metoda badania wg autorów publikacji</b> niezależne, otwarte, 6-letnie obserwacyjne badanie bez randomizacji przeprowadzone retrospektywnie dla pierwszych 3 lat i prospektywnie dla lat 4-6	<u><i>IFNb-1b (Betaferon)</i></u> 250 $\mu$ g co 2 dni (N=64)  <u><i>IFNb-1a (Avonex)</i></u> 30 $\mu$ g/tydz. (N=62)	- <b>kryteria włączenia</b> - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego - stabilność kliniczna przez co najmniej 4 tyg. przed inicjacją leczenia - <b>kryteria wykluczenia</b> - stosowanie wcześniej terapii immunosupresyjnej - <b>liczebność populacji</b> 126	- roczna częstość rzutów - trwała progresja – zwiększenie o $\geq 1$ pkt. Wg skali EDSS na dwóch kolejnych wizytach co $\geq 6$ mies. - progresja do postaci wtórnie postępującej - bezpieczeństwo terapii
<b>Badania dotyczące interferonu beta-1a (INFB-1a)</b>				
<b>PRISMS</b> <i>Kappos 2006</i>  <b>Źródło finansowania:</b> brak danych	- <b>liczba ośrodków:</b> 19  - <b>okres obserwacji</b> 7-8 lat po randomizacji  - <b>metoda badania wg autorów publikacji</b> długoterminowa obserwacja pacjentów zrandomizowanych do badania PRISMS	<u><i>IFNb-1a</i></u> - IFNb-1a 44 $\mu$ g (N=136) - IFNb-1a 22 $\mu$ g (N=123) <u><i>pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo</i></u> <u><i>(dalej określona jako grupa odroczonego leczenia)</i></u> - IFNb-1a 44 $\mu$ g (N=63) - IFNb-1a 22 $\mu$ g (N= 60)	- <b>kryteria włączenia</b> dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego zrandomizowani do badania PRISMS - <b>liczebność populacji</b> 382	- zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS - progresja do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozlanego - częstość rzutów - liczba zmian T2-zależnych w obrazie MRI - objętość parenchymy mózgu - bezpieczeństwo terapii



<p><b>MSCRG (ASSURANCE)</b> <i>Bermel 2010</i></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Biogen Idec</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b> brak danych</p> <p>- <b>okres obserwacji</b> 15 lat</p> <p>- <b>metoda badania wg autorów publikacji</b> wieloośrodkowa, punktowa ocena pacjentów pierwotnie włączonych do badania MSCRG przeprowadzona po 15 latach od rozpoczęcia badania randomizowanego</p>	<p>Po zakończeniu 2-letniego badania MSCRG, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby.</p> <p><i>Pacjenci aktualnie leczeni IFNb-1a (N=56)</i> <i>Pacjenci aktualnie nie leczeni IFNb-1a (N=66)</i></p>	<p>- <b>kryteria włączenia</b> dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego zrandomizowani do badania MSCRG</p> <p>- <b>liczebność populacji</b> 122</p>	<p>- zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS - ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36 i skali wizualno-analogowej VAS</p>
<b>Badania dotyczące octanu glatirameru (GA)</b>				
<p><b>Copolymer-1</b> <i>Ford 2010</i> <i>Ford 2006</i> <i>Johnson 2005</i> <i>Johnson 2003</i> <i>Wolinsky 2001</i></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Bayer HealthCare Pharmaceuticals</p>	<p>- <b>liczba ośrodków:</b> 11 (USA)</p> <p>- <b>okres obserwacji</b> 15 lat</p> <p>- <b>metoda badania wg autorów publikacji</b> długoterminowa obserwacja pacjentów włączonych do badania Copolymer-1</p>	<p><u>octan glatirameru</u> <u>20 mg/dzień:</u></p> <p>- kontynuujący leczenie octanem glatirameru (N=101)* - wycofani z leczenia octanem glatirameru (N=131)</p>	<p>- <b>kryteria włączenia</b> dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego zrandomizowani do badania Copolymer-1</p> <p>- <b>liczebność populacji</b> 232*</p>	<p>- częstość rzutów - zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS, - czas do wystąpienia 4, 6 i 8 punktów wg skali EDSS podczas terapii GA - zmiany w obrazie MRI - bezpieczeństwo terapii</p>

INFB-1b – interferon beta-1b; INFB-1a – interferon beta-1a; GA – octan glatirameru; EDSS – rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*) ; MRI – ang. *magnetic resonance imaging* – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego ; VAS – skala wzrokowo-analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

\* jeden pacjent przerwał leczenie po otrzymaniu co najmniej jednej dawki octanu glatirameru, ale przed oceną neurologiczną; z tego powodu pacjent został wykluczony z analizy

Tabela 15. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	
<b>EDSS<sup>8</sup></b>  <b>rozszerzona skala niewydolności ruchowej</b>  <b>(ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)</b>	0,0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS).
	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	Pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1).
	3,5	Pacjent w pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1).
	4,0	Pacjent 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.
	4,5	Pacjent 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.
	5,0	Pacjent zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. 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.
	5,5	Pacjent 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).
	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).
	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).
7,0	Pacjent 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	

<sup>8</sup> Skala opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Obserwacje są oceniane w skali od 1 do 10 w każdym z następujących układów czynnościowych (FS): układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza i jelita grubego, wzrok, sprawność umysłowa. Im wyższy stopień w skali, tym większy stopień niepełnosprawności pacjenta, od 0 – stan normalny do 10 – zgon z powodu stwardnienia rozsianego.

		rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).
7,5		Pacjent 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).
8,0		Zasadniczo pacjent jest ograniczony do łóżka lub fotela a bo 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).
8,5		Pacjent przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
9,0		Pacjent leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4).
9,5		Pacjent leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4).
10,0		Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego.

FS – układ czynnościowy

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W czasie przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego, nie odnaleziono badań randomizowanych z 6-letnim lub dłuższym okresem obserwacji. Dlatego też AKL wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o badania nierandomizowane, obserwacyjne, w których horyzont obserwacji wahał się od 6 do 16 lat. W ramach AWA opisano 5 badań<sup>9</sup>: IFNB MS (*Ebers 2010, Reder 2010*), *Patti 2006*, PRISMS (*Kappos 2006*), ASSURANCE (*Bermel 2010*) oraz Copolymer-1 (*Ford 2010, Ford 2006, Johnson 2005, Johnson 2003, Wolinsky 2001*). W badaniach PRISMS, ASSURANCE i Copolymer-1 populację stanowili pacjenci pierwotnie zrandomizowani do badań klinicznych, którzy następnie przeszli do długoterminowej, otwartej fazy obserwacji (*follow-up*).

Badanie IFNB MS) dotyczyło porównania IFNb-1b 50 µg, IFNb-1a 250 µg z placebo. Po zakończeniu randomizowanej fazy badania IFNB MS, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby zalecony przez lekarza. Efekty zdrowotne analizowano w grupach pacjentów w zależności od czasu ekspozycji na IFNb-1b w dawce 250 µg co drugi dzień podczas 16-letniego okresu obserwacji: < 10% (<1,6 roku), od 10 do 79% (1,6-12,8 roku) oraz ≥ 80% (≥ 12,8 roku).

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

Badanie PRISMS było randomizowaną próbą kliniczną trwającą 2 lata. Badanie przedłużono o kolejne 2 lata, podczas których pacjenci wcześniej otrzymujący placebo zostali rerandomizowani do grupy IFNb-1b 22 µg lub IFNb-1a 44 µg. Pacjenci, którzy zakończyli łączny 4-letni okres obserwacji mogli kontynuować leczenie IFNb-1a w sposób otwarty lub zaślepiony przez kolejne dwa lata. Od zakończenia 6-letniego okresu obserwacji do wizyty w ramach badania obserwacji długoterminowej, pacjenci mogli otrzymywać każdy lek

<sup>9</sup> Opisano jedynie wyniki odnoszące się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego lub do poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby. Ponadto musiały one pochodzić z badań o jak największej liczebności populacji chorych na RRMS, oraz być dostępne dla dwóch ramion badania, przy czym grupą porównawczą nie musiał być inny lek modyfikujący przebieg choroby, zaś mogła ją stanowić również krótsza terapia badaną, w konkretnym badaniu. interwencją (prowadzona przez mniej niż 5 lat). Szczegółowe wyniki pochodzące z pozostałych badań, w tym tych, w których badano skuteczność IFNB łącznie (niezależnie od jego rodzaju) znajdują się w AKL wnioskodawcy.

modyfikujący przebieg choroby lub brak leczenia. Wizyty w ramach badania obserwacji długoterminowej zaplanowano na 7 lub 8 rok od włączenia pacjentów do badania randomizowanego PRISMS. Wyniki skuteczności przedstawiono w grupach zgodnych z pierwotną randomizacją do badania, przy czym grupa pacjentów otrzymujących początkowo placebo stanowi populację z odroczonym leczeniem IFNB-1a.

W badaniu ASSURANCE przedstawiono wyniki uzyskane dla pacjentów, uczestniczących w pierwotnym badaniu RCT (MSCRG), u których ocenę efektów zdrowotnych przeprowadzono po kilkunastu latach od rozpoczęcia leczenia. Powyższe badanie RCT miało na celu porównanie IFNB-1a i.m. z placebo. Po 15 latach od pierwotnej randomizacji przeprowadzono porównanie efektów zdrowotnych w grupie leczonej IFNB-1a w chwili wykonywania analizy z grupą kontrolną, która w tym czasie nie stosowała IFNB-1a. W grupie leczonej IFNB-1a w chwili wykonywania analizy średni czas leczenia IFNB-1a wynosił 12,1 roku, natomiast w grupie kontrolnej 6,4 roku.

Badanie randomizowane, kontrolowane placebo Copolymer-1 trwało 2 lata po czym pacjenci mogli kontynuować leczenie w otwartej fazie przedłużonej, trwającej do 15 lat. Pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy placebo w fazie przedłużonej otrzymali leczenie octanem glatirameru. Ocenę długoterminowego leczenia octanem glatirameru przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę octanu glatirameru. Efekty zdrowotne porównano w grupie pacjentów kontynuujących leczenie octanem glatirameru względem grupy wycofanych z leczenia octanem glatirameru.

W analizie klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę jakoś badania *Patti 2006*, jako badania nierandomizowane ale z grupą kontrolną, została oceniona przy pomocy skali *Newcastle-Ottawa Scale*, w której uwzględniono sposób doboru pacjentów, sposób oceny efektów zdrowotnych oraz występujące czynniki zakłócające dla badań kohortowych. Badanie charakteryzowało się dobrą jakością i otrzymało 8/9 punktów. Obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia, z niereprezentatywności grupy kontrolnej, braku zaślepienia oraz braku informacji dotyczącej odsetka populacji, u której oceniane były efekty zdrowotne.

Publikacje wykorzystane w niniejszej analizie klinicznej stanowiły opis wyników badań o następującej metodyce: kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, kategoria II C wg AOTM (*Patti 2006*), długookresowa obserwacja pacjentów uczestniczących pierwotnie w badaniu klinicznym, seria przypadków – badanie pretest/posttest, kategoria IV A wg AOTM (IFNB MS, PRISMS, Copolymer-1, ASSURNACE).

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej, przedłożonej przez wnioskodawcę, ze względu na ograniczenia metodologiczne odstąpiono od wykonania syntezy ilościowej wyników (metaanalizy). Wyniki badań zostały zestawione w postaci tabelarycznej oraz szczegółowo opisane przez autorów AKL wnioskodawcy.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności IFNB-1b oraz jego komparatorów – IFNB-1a i octanu glatirameru w okresie obserwacji 6-16 lat w populacji pacjentów z rzutowo remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Poniżej szczegółowo opisano jedynie wyniki odnoszące się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego lub do poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby. Ponadto musiały one pochodzić z badań o jak największej liczebności populacji chorych na RRMS, oraz być dostępne dla dwóch ramion badania, przy czym grupą porównawczą nie musiał być inny lek modyfikujący przebieg choroby, zaś mogła ją stanowić również krótsza terapia badaną, w konkretnym badaniu. interwencją (prowadzona przez mniej niż 5 lat). Szczegółowe wyniki pochodzące z pozostałych badań, w tym tych, w których badano skuteczność IFNB łączenie (niezależnie od jego rodzaju) znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności opisano w AWA w podziale na oceniane punkty końcowe, takie jak: ocena niepełnosprawności ruchowej w rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), progresja choroby do wtórnie-postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*), brak oraz roczna częstość rzutów choroby, jak również zmiany w obrazie MRI.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

❖ **NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ RUCHOWA ZGODNIE Z OCENĄ PUNKTOWĄ W SKALI EDSS**  
**(rozszerzona skala niepełnosprawności, ang. Expanded Disability Status Scale)**

➤ **Skuteczność interferonu beta-1b**

Podczas 16-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania IFNB MS szansa wystąpienia punktu końcowego: liczba punktów wg EDSS  $\geq 6$  była niższa w grupie pacjentów stosujących IFNB-1b w okresie dłuższym lub równym 12,8 roku ( $\geq 80\%$  okresu obserwacji) niż w grupie pacjentów leczonych IFNB-1b w okresie krótszym niż 1,6 roku ( $\leq 10\%$  okresu obserwacji). Różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Ebers 2010).

➤ **Skuteczność interferonu beta-1a**

Podczas 8-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS szansa wystąpienia 4 pkt wg EDSS była większa w grupie leczonej IFNB-1a 22  $\mu$ g w porównaniu z grupą pacjentów z odroczonym leczeniem<sup>10</sup> IFNB-1a – różnica pomiędzy grupami nieistotna statystycznie. Odwrotnie w przypadku dawki IFNB-1a 44  $\mu$ g, szansa występowania 4 pkt wg EDSS była niższa w grupie leczonej IFNB-1a 44  $\mu$ g w porównaniu z wynikami dla pacjentów z odroczonym leczeniem IFNB-1a (Kappos 2006). Zgodnie z wynikami badania ASSURANCE w 15-letnim okresie obserwacji szansa wystąpienia 4, 6 lub 7 punktów wg EDSS była niższa w grupie pacjentów obecnie stosujących IFNB-1a w porównaniu z grupą pacjentów obecnie nie stosujących IFNB-1a, a różnica między ramionami badania dla wszystkich trzech analizowanych punktów końcowych była istotna statystycznie (Bermel 2010).

➤ **Skuteczność octanu glatirameru**

Zarówno podczas 10-cio jak 15-sto letniej obserwacji odsetek chorych, którzy osiągnęli 6 i 8 pkt w skali EDSS, był niższy w grupie stale przyjmującej GA w porównaniu do grupy chorych, wycofanych z terapii GA (odpowiednio (10lat/15lat): 7,5/18 vs 13,9/27% oraz 0,9/3 vs 4,1/6%). W obu grupach zaobserwowano jednak zbliżone odsetki chorych o 4 pkt w skali EDSS (23,8/38 vs. 23,5/40). Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie w odniesieniu do powyższych PK.

Szczegółowe wyniki odnoszące się do skuteczności IFNB-1b i komparatorów (IFNB-1a i octan glatirameru) względem punktu końcowego: ocena punktowa wg rozszerzonej skali niepełnosprawności EDSS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Ocena długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b i komparatorów wg oceny punktowej w skali EDSS

Badanie	PK [pkt w skali EDSS]	Okres obserwacji [lata]	Interwencja	n/N (%)	Komparator	n/N (%)	OR (95%CI) wartość p
<b>Interferon beta-1b</b>							
<i>Skuteczność IFNB-1b w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania IFNB MS Porównanie IFNB-1b stosowanego w okresie <math>\geq 12,8</math> roku vs IFNB-1b stosowanego w okresie <math>&lt;1,6</math> roku</i>							
IFNB MS Ebers 2010	$\geq 6$ pkt <sup>+</sup>	16	IFNB-1b stosowany przez $\geq 12,8$ roku	10/28 (35,7)	IFNB-1b stosowany przez $< 1,6$ roku	27/70 (38,6)	0,88 (0,36; 2,20) p=0,792
<b>Interferon beta-1a</b>							
<i>Skuteczność IFNB-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS Porównanie IFNB-1a względem odroczonego bądź nieodroczonego leczenia<sup>§</sup></i>							
PRISMS Kappos 2006	4 pkt	7-8 <sup>  </sup>	IFNB-1a 44 $\mu$ g	32/134 (23,9)	odroczone leczenie IFNB-1a <sup>   </sup>	37/134 (27,6)	0,82 (0,48; 1,42) p=0,485
			IFNB-1a 22 $\mu$ g	37/128 (28,9)			1,07 (0,62; 1,83) p=0,816
<i>Skuteczność IFNB-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania MSCRG Porównanie IFNB-1a u pacjentów obecnie stosujących i nie stosujących IFNB-1a<sup>^^</sup></i>							
ASSURANCE Bermel 2010	4 pkt	15	obecnie stosujący IFNB-1a	36/56 (64,0)	obecnie nie stosujący IFNB-1a	55/66 (83,0)	0,36 (0,15;0,84) p=0,018
	6 pkt			18/56 (32,0)		41/66 (62,0)	0,29 (0,14;0,61) p=0,001
	7 pkt			5/56 (9,0)		22/66 (33,0)	0,20 (0,07;0,56) p=0,002
<b>Octan glatirameru</b>							
<i>Skuteczność GA w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 Porównanie GA u pacjentów kontynuujących leczenie i wycofanych z leczenia GA w okresie 10 i 15 lat obserwacji</i>							
Copolymer-1	4 pkt	15	kontynuujący	bd/bd <sup>#</sup> (38)	wycofani	bd/bd <sup>#</sup> (40)	-

<sup>10</sup> Pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNB-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS.

Badanie	PK [pkt w skali EDSS]	Okres obserwacji [lata]	Interwencja	n/N (%)	Komparator	n/N (%)	OR (95%CI) wartość p
Ford 2010 <sup>a</sup> Ford 2006 <sup>b</sup>		10	leczenie GA**	20/84 <sup>#</sup> (23,8)	z leczenia GA**	20/85 <sup>#</sup> (23,5)	1,02 (0,50; 2,06) p=0,966
	6 pkt	15		bd/bd <sup>#</sup> (18)*		bd/bd <sup>#</sup> (27)*	-
		10		8/106 <sup>#</sup> (7,5)		16/115 <sup>#</sup> (13,9)	0,51 (0,21; 1,23) p=0,134
	8 pkt	15		bd/bd <sup>#</sup> (3)		bd/bd <sup>#</sup> (6)	-
		10		1/108 <sup>#</sup> (0,9)		5/123 <sup>#</sup> (4,1)	0,22 (0,03; 1,92) p=0,171

PK – punkt końcowy; IFNB-1b – interferon beta-1b; IFNB-1a – interferon beta-1a; EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); GA – octan glatirameru; bd – brak danych

<sup>^</sup> Odstąpiono od prezentacji wyników dla porównania skuteczności IFNB-1b w  $\geq 80\%$  czasu obserwacji vs IFNB-1b w 10-79% czasu obserwacji ponieważ dane te nie stanowią bezpośredniego źródła informacji na temat skuteczności IFNB-1b w zależności od czasu leczenia.

<sup>+</sup> Odstąpiono od prezentacji wyników dla złożonego punktu końcowego odnoszącego się do stopnia niepełnosprawności wg EDSS  $\geq 6$  pkt lub progresji do SPMS (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego, ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*); wyniki te zaprezentowano osobno dla każdego z wymienionych punktów końcowych. Szczegółowe dane przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

<sup>§</sup> Odroczone leczenie IFNB-1a - pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNB-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS.

<sup>||</sup> Ocena następowała w 7 lub 8 roku od momentu włączenia do badania PRISMS. \* Dla dawki IFNB-1a 44  $\mu$ g oraz 22  $\mu$ g.

<sup>|||</sup> Pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNB-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS.

<sup>^^</sup> Po zakończeniu 2-letniego, randomizowanego badania MSCRG, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby, zalecany przez lekarza.

<sup>a</sup> 15-letni okres obserwacji

<sup>b</sup> 10-letni okres obserwacji

\* W przedłożonej AKL zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych, dlatego też w tabeli podano wartość z publikacji Ford 2010.

<sup>#</sup> Liczba pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia leczenia octanem glatirameru mieli liczbę punktów wg EDSS mniejszą niż w ocenianym punkcie końcowym (odpowiednio <4, <6 i <8 pkt).

<sup>\*\*</sup> Odstąpiono od analizy wyników dla całej kohorty (populacji mITT – wszyscy chorzy, którzy otrzymali chociaż jedną dawkę GA od początku badania).

### ❖ **NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ RUCHOWA WG ZMIANY OCENY PUNKTOWEJ W SKALI EDSS**

#### **(rozszerzona skala niepełnosprawności, ang. Expanded Disability Status Scale)**

##### ➤ **skuteczność interferonu beta-1b**

Podczas 6-letniej obserwacji grupy pacjentów leczonych IFNB-1b lub IFNB-1a nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w odniesieniu do szansy (OR) wystąpienia następujących punktów końcowych: wzrost wartości punktowej wg EDSS  $\geq 1$  oraz spadek wartości punktowej wg EDSS  $\leq 1$ . Niemniej wyniki badania *Patti 2006* sugerują przewagę IFNB-1b w porównaniu z IFNB-1a względem analizowanych punktów końcowych. Szansa wzrostu punktacji wg EDSS  $\geq 1$  jest mniejsza w grupie pacjentów leczonych IFNB-1b w porównaniu z grupą pacjentów leczonych IFNB-1a. Szansa spadku wartości punktowej wg EDSS  $\leq 1$  jest wyższa w ramieniu IFNB-1b względem ramienia IFNB-1a.

##### ➤ **skuteczność interferonu beta-1a**

W badaniu ASSURANCE (publikacja *Bermel 2010*) wykazano, iż w grupie chorych obecnie leczonych IFNB-1a *i.m.* względem grupy obecnie niestosujących tego IFNB, u większego odsetka pacjentów nie wystąpiła progresja choroby (stwierdzono, u nich zmianę punktacji w skali EDSS o mniej niż 1 pkt.) w czasie 15 lat okresu obserwacji. Różnica pomiędzy grupami nie była znamieną statystycznie.

##### ➤ **skuteczność octanu glatirameru**

Zgodnie w wynikami 6-cio (*Johnson 2003*) oraz 8-letniej obserwacji (*Johnson 2005*) pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1, szansa wzrostu punktacji wg EDSS  $\geq 1$  była niższa w grupie pacjentów stale leczonych octanem glatirameru<sup>11</sup> względem pacjentów, u których zastosowano odroczone

<sup>11</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej.

terapię GA<sup>12</sup>. Ponadto w tej grupie stwierdzono również większy odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa stanu lub brak zmiany choroby, względem grupy chorych z odroczonego leczeniem GA. Różnice pomiędzy badanymi grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej dla obu powyższych punktów końcowych.

Szczegółowe wyniki odnoszące się do skuteczności IFNB-1b i komparatorów (IFNB-1a i GA) względem punktu końcowego: wzrost punktacji wg EDSS o  $\geq 1$  lub spadek punktacji wg EDSS o  $\leq 1$  przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Ocena długoterminowej skuteczności IFNB-1b i komparatorów wg zmiany oceny punktowej w skali EDSS

Badanie	PK [pkt w skali EDSS]	Okres obserwacji [lata]	Interwencja	n/N (%)	Komparator	n/N (%)	OR (95%CI) wartość p
<b>Interferon beta-1b</b>							
<i>Skuteczność IFNB-1b względem IFNB-1a w badaniu Patti 2006 Porównanie IFNB-1b vs IFNB-1a w tym samym okresie obserwacji – 6 lat</i>							
Patti 2006	wzrost o $\geq 1$	6	IFNB-1b	23/64 (36,4)	IFNB-1a	24/62 (38,5)	0,89 (0,43; 1,83) p=0,748
	spadek o $\leq 1^*$			41/64 (63,6)		38/62 (61,5)	
<b>Interferon beta-1a</b>							
<i>Skuteczność IFNB-1a u pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania MSCRG Porównanie IFNB-1a wśród pacjentów obecnie stosujących i obecnie nie stosujących IFNB-1a<sup>^^</sup></i>							
ASSURANCE Bermel 2010	zmiana o $<1$ pkt (choroba stabilna)	15	obecnie stosujący IFNB-1a	15/56 (26,8)	obecnie nie stosujący IFNB-1a	11/66 (16,7)	1,83 (0,76; 4,40) p=0,177
<b>Octan glatirameru<sup>%</sup></b>							
<i>Skuteczność GA w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 Porównanie GA u pacjentów stale leczonych oraz u pacjentów z odroczonego leczeniem w okresie 8 i 6 lat obserwacji</i>							
Copolymer-1 Johnson 2005 <sup>a</sup> Johnson 2003 <sup>b</sup>	Poprawa stanu/brak zmiany (choroba stabilna)	8	stale leczeni GA <sup>c</sup>	47/72 (65,3)	odroczone leczenie GA <sup>d</sup>	35/70 (50,4)	1,88 (0,96; 3,69) p=0,067
		6		70/101 (69,0)		61/107 (57,0)	
	wzrost $\geq 1$	8	stale leczeni GA <sup>c</sup>	25/72 (34,7)	odroczone leczenie GA <sup>d</sup>	35/70 (49,5)	0,53 (0,27; 1,04) p=0,067
		6		31/101 (31,0)		46/107 (43,0)	

PK – punkt końcowy; IFNB-1b – interferon beta-1b; IFNB-1a – interferon beta-1a; EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*); GA – octan glatirameru

\* lub brak zmiany liczby punktów EDSS

<sup>^^</sup> Po zakończeniu 2-letniego, randomizowanego badania MSCRG, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby, zalecany przez lekarza

<sup>%</sup> Mając na uwadze próbę porównania wyników dla wszystkich uwzględnionych przez wnioskodawcę komparatorów w ocenie skuteczności GA dla zmiany oceny punktowej w skali EDSS względem wartości początkowej uwzględniono jedynie wyniki dla punktów końcowych zwiększenie liczby punktów EDSS o  $\geq 1$ . Dodatkowo odstąpiono od opisu wyników badania *Boiko 2013*, w którym uwzględnia się zwiększenie liczby punktów EDSS o  $>1$  dla całej badanej kohorty, w związku z czym badanie to nie może stanowić bezpośredniego dowodu skuteczności GA w analizowanym problemie decyzyjnym. Wszystkie szczegółowe dane opisano w analizie klinicznej wnioskodawcy.

<sup>a</sup> 8-letni okres obserwacji

<sup>b</sup> 6-letni okres obserwacji

<sup>c</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej.

<sup>d</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego randomizowanej badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru.

## ❖ NIEPEŁNOSPRAWNOŚĆ RUCHOWA WG ŚREDNIEJ RÓŻNICY WYNIKÓW W SKALI EDSS

(rozszerzona skala niepełnosprawności, ang. *Expanded Disability Status Scale*)

### ➤ skuteczność interferonu beta-1b

<sup>12</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego randomizowanej badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru.

Zgodnie z wynikami badania *Patti 2006* przeprowadzonego w 6-letnim okresie obserwacji nie obserwuje się istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych IFNB-1b oraz IFNB-1a odnośnie średniej zmiany liczby punktów w skali EDSS względem wartości początkowej przed leczeniem, a wartości w każdym z ramion były zbliżone (IFNB-1a  $0,97 \pm 1,47$  vs IFNB-1a  $1,01 \pm 1,35$ ).

➤ **skuteczność interferonu beta-1a**

Wyniki badania ASSURANCE (*Bermel 2010*) przeprowadzonego w 15-letnim okresie obserwacji dostarczają dowodów świadczących o niższej średniej zmianie liczby punktów wg EDSS względem stanu początkowego w grupie pacjentów obecnie stosujących IFNB-1a względem grupy pacjentów, którzy obecnie nie stosują IFNB-1a. Różnica pomiędzy analizowanymi ramionami badania była istotna statystycznie.

➤ **skuteczność octanu glatirameru**

Średnia zmiana ilości punktów wg EDSS wzrastała wraz z długością okresu obserwacji badania Copolymer-1, który wynosił 8, 10 i 15 lat (*Johnson 2005, Ford 2006, Ford 2010*) i dla każdego z analizowanych okresów obserwacji była niższa w grupie pacjentów kontynuujących leczenie GA<sup>13</sup> względem pacjentów wycofanych z leczenia GA lub stosujących opóźnioną terapię GA<sup>14</sup>. Różnica pomiędzy analizowanymi ramionami badania była istotna statystycznie jedynie w przypadku 10-letniego okresu obserwacji.

Szczegółowe wyniki odnoszące się do skuteczności IFNB-1b i komparatorów (IFNB-1a i GA) względem punktu końcowego: średnia zmiana liczby punktów wg EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) względem wartości początkowej w różnych okresach obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Ocena długoterminowej skuteczności IFNB-1b i komparatorów- średnia zmiana punktacji w skali EDSS względem wartości początkowej**

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Interwencja	średnia/SD (N)	Komparator	średnia/SD (N)	MD (95%CI), wartość p
<b>Interferon beta-1b<sup>^</sup></b>						
<i>Skuteczność IFNB-1b względem IFNB-1a w badaniu Patti 2006 Porównanie IFNB-1b vs IFNB-1a w tym samym okresie obserwacji – 6 lat</i>						
<i>Patti 2006</i>	6	IFNB-1b	0,97±1,47 (64)	IFNB-1a	1,01±1,35 (62)	-0,04 (-0,53;0,45) p=0,87
<b>Interferon beta-1a</b>						
<i>Skuteczność IFNB-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania MSCRG Porównanie IFNB-1a u pacjentów obecnie stosujących i pacjentów obecnie nie stosujących IFNB-1a<sup>^^*</sup></i>						
<b>ASSURANCE</b> <i>Bermel 2010</i>	15	obecnie stosujący IFNB-1a	2,3±bd (56)	obecnie nie stosujący IFNB-1a	3,3±bd (66)	<b>-1,0</b> p=0,011
<b>Octan glatirameru</b>						
<i>Skuteczność GA w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 Porównanie GA u pacjentów kontynuujących leczenie i wycofanych z leczenia GA w okresie 10 i 15 lat obserwacji<sup>^^^</sup></i>						
<b>Copolymer-1</b> <i>Ford 2010<sup>a</sup></i> <i>Ford 2006<sup>b</sup></i> <i>Johnson 2005<sup>c</sup></i>	15	kontynuujący leczenie GA	0,6±2,0 (100)	wycofani z leczenia GA	1,0±1,7 (131)	-0,40 (-0,89; 0,09) p=0,11
	10	kontynuujący leczenie GA	0,5±1,65 (108)	wycofani z leczenia GA	0,94±1,65 (124)	<b>-0.44 (-0,87,-0,01)</b> p=0,04
	8	stale leczeni GA <sup>**</sup>	0,40±bd (72)	odroczone leczenie GA <sup>***</sup>	0,74±bd (70)	<b>p=0,0279</b> (wg publ. źródłowej)

PK – punkt końcowy; IFNB-1b – interferon beta-1b; IFNB-1a – interferon beta-1a, SPMS - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), bd – brak danych

<sup>^</sup> Odstąpiono od prezentacji wyników badania *Bencsik 2006*, które ze względu na sposób przedstawienia danych nie stanowi bezpośredniego dowodu skuteczności IFNB-1b w analizowanym problemie decyzyjnym. Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

<sup>^^</sup> Po zakończeniu 2-letniego, randomizowanego badania MSCRG, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby, zalecany przez lekarza

<sup>\*</sup> W niniejszym opracowaniu nie uwzględniono wyników badania PRISMS (*Kappos 2006*), w których przedstawiono łączenie dla całej kohorty. Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

<sup>13</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy GA podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej.

<sup>14</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego randomizowanej badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali GA.



^^ Nie uwzględniono badania Miller 2008 przeprowadzonego na małej populacji chorych oraz badania Boiko 2013, w którym wyniki przedstawiono łącznie dla całej kohorty leczonej GA. Wyniki te omówiono szczegółowo w analizie klinicznej wnioskodawcy.

<sup>a</sup> 15-letni okres obserwacji

<sup>b</sup> 10-letni okres obserwacji

<sup>c</sup> 8-letni okres obserwacji

\*\* Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy GA podczas RCT i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej.

\*\*\* Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania RCT a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali GA.

❖ **PROGRESJA DO SPMS (wtórnie – postępująca postać stwardnienia rozsianego, ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis)**

➤ **skuteczność interferonu beta-1b**

W 16-letnim okresie obserwacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania IFNB MS (Ebers 2010) obserwowano mniejszą szansę wystąpienia progresji choroby do wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego w grupie pacjentów leczonych IFNB-1b  $\geq 12,8$  roku w porównaniu do ramienia, w którym stosowano IFNB-1b w okresie  $< 1,6$  roku. Różnica pomiędzy analizowanymi ramionami badania nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

➤ **skuteczność interferonu beta-1a**

Na podstawie wyników badania Patti 2006 przeprowadzonego w 6-letnim okresie obserwacji nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania, a szansa wystąpienia progresji do SPMS była mniejsza w grupie pacjentów leczonych IFNB-1b względem pacjentów leczonych IFNB-1a.

➤ **skuteczność octanu glatirameru**

Wyniki 15-letniej obserwacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 (Ford 2010) dostarczają informacji na temat istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania i świadczą o większej szansie wystąpienia progresji do SPMS wśród pacjentów kontynuujących leczenie GA w porównaniu z grupą pacjentów wycofanych z leczenia GA.

Szczegółowe wyniki odnoszące się do skuteczności IFNB-1b i komparatorów (IFNB-1a i GA) względem punktu końcowego: progresja do SPMS w różnych okresach obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Ocena długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b i komparatorów wg progresji do SPMS<sup>^</sup>

Badanie publikacja	Okres obserwacji [lata]	Interwencja	n/N (%)	Komparator	n/N (%)	OR (95%CI), wartość p
<b>Interferon beta-1b</b>						
<i>Skuteczność IFNB-1b w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania IFNB MS Porównanie IFNB-1b stosowanego w okresie <math>\geq 12,8</math> roku vs IFNB-1b stosowanego w okresie <math>&lt; 1,6</math> roku</i>						
IFNB MS <sup>^^</sup> Ebers 2010	16	IFNB-1b stosowany przez $\geq 12,8$ roku	8/28 (28,6)	IFNB-1b stosowany przez $< 1,6$ roku	24/70 (34,3)	0,77 (0,29; 2,00) p=0,586
<i>Skuteczność IFNB-1b względem IFNB-1a w badaniu Patti 2006 Porównanie IFNB-1b vs IFNB-1a w tym samym okresie obserwacji – 6 lat</i>						
Patti 2006	6	IFNB-1b	17/64 (31,5)	IFNB-1a	17/62 (32,1)	0,96 (0,44; 2,10) p=0,914
<b>Octan glatirameru</b>						
<i>Skuteczność GA w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 Porównanie GA u pacjentów kontynuujących leczenie i wycofanych z leczenia GA w okresie 15 lat obserwacji</i>						
Copolymer-1 Ford 2010	15	kontynuujący leczenie GA	35/100 (35)	wycofani z leczenia GA	24/131 (18,3)	<b>2,40 (1,31; 4,39)</b> <b>p=0,004</b>

PK – punkt końcowy; IFNB-1b – interferon beta-1b; IFNB-1a – interferon beta-1a, SPMS - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis)

<sup>^</sup> Ze względu na fakt, iż dane przedstawiono dla całej kohorty, odstąpiono od prezentacji wyników dla punktu końcowego dotyczącego progresji do SPMS w badaniu PRISMS (Kappos 2006). Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

<sup>^^</sup> Odstąpiono od prezentacji wyników dla porównania okresu obserwacji IFNB-1b w  $\geq 80\%$  vs IFNB-1b w 10-79% ponieważ dane te nie stanowią bezpośredniego źródła informacji na temat skuteczności IFNB-1b w zależności od czasu leczenia, zwłaszcza w kontekście zaproponowanego programu lekowego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

❖ **BRAK RZUTÓW CHOROBY**

➤ **skuteczność interferonu beta-1b**

W 6-letnim okresie obserwacji w badaniu Patti 2006 szansa wystąpienia braku rzutu choroby była mniejsza w grupie pacjentów stosujących IFNB-1b względem pacjentów otrzymujących IFNB-1a, jednak różnica między ramionami badania nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

➤ **skuteczność interferonu beta-1a**

W populacji pacjentów, z badania PRISMS, pierwotnie zrandomizowanych do ramienia otrzymującego IFNB-1a (w dawce 22 i 44 µg), w 7/8-letnim okresie obserwacji obserwowano większą szansę wystąpienia braku rzutu choroby względem grupy pacjentów, w której zastosowano odroczone leczenie IFNB-1a<sup>15</sup>. Różnica między ramionami badania była istotna statystycznie dla porównania IFNB-1b w dawce 44 µg względem odroczonego leczenia IFNB-1a.

➤ **skuteczność octanu glatirameru**

W populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 w 6-letnim (Johnson 2003) oraz 8-letnim okresie obserwacji (Ford 2006) wykazano większą szansę braku rzutu choroby wśród pacjentów stale leczonych GA w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano odroczone leczenie GA<sup>16</sup>, jednakże różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki odnoszące się do skuteczności IFNB-1b i komparatorów (IFNB-1a i GA) względem punktu końcowego: brak rzutu choroby w różnych okresach obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Ocena długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b i komparatorów wg braku rzutów choroby

Badanie	PK	Okres obserwacji [lata]	Interwencja	n/N (%)	Komparator	n/N (%)	OR (95%CI), wartość p
<b>Interferon beta-1b</b>							
<i>Skuteczność IFNB-1b względem IFNB-1a w badaniu Patti 2006 Porównanie IFNB-1b vs IFNB-1a w tym samym okresie obserwacji – 6 lat</i>							
Patti 2006	brak rzutu choroby	6	IFNB-1b	5/64 (7,4)	IFNB-1a	5/62 (7,5)	0,97 (0,27; 3,52) p=0,958
<b>Interferon beta-1a</b>							
<i>Skuteczność IFNB-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS Porównanie IFNB-1a względem odroczonego bądź nieodroczonego leczenia<sup>§</sup></i>							
PRISMS Kapps 2006	brak rzutu choroby	7-8	IFNB-1a 44 µg	21/136 (15,4)	odroczone leczenie IFNB-1a <sup>   </sup>	8/123 (6,5)	<b>2,63 (1,12; 6,17)</b> p=0,019
			IFNB-1a 22 µg	10/123 (8,1)			1,27 (0,48; 3,34) p=0,625
<b>Octan glatirameru<sup>^</sup></b>							
<i>Skuteczność octanu glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 Porównanie GA u pacjentów stale leczonych GA oraz z odroczonego leczeniem GA w okresie 8 i 6 lat obserwacji</i>							
Copolymer-1 Ford 2006	brak rzutu choroby	8	stale leczeni GA*	14/72 (19,8)	odroczone leczenie GA**	12/70 (16,7)	1,17 (0,50; 2,74) p=0,723
Copolymer-1 Johnson 2003		6		26/101 (25,7)		21/107 (19,6)	1,42 (0,74; 2,73) p=0,293

PK – punkt końcowy; IFNB-1b – interferon beta-1b; IFNB-1a – interferon beta-1a, SPMS - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)

<sup>§</sup> Odroczone leczenie IFNB-1a - pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNB-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS.

<sup>|||</sup> Pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNB-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS.

<sup>^</sup> Ze względu na przestawienie wyników dla całej kohorty odstąpiono od analizy badania Boiko 2013, które zostało szczegółowo opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy.

\* Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy GA podczas RCT i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej.

\*\* Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania RCT a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali GA.

❖ **RÓŻNICA ROCZNEJ CZĘSTOŚCI RZUTÓW CHOROBY**

➤ **skuteczność interferonu beta-1b**

W 6-letnim okresie obserwacji w badaniu Patti 2006 roczne średnie częstości rzutów choroby, mierzonych na początku i na końcu badania, były zbliżone w obu grupach chorych – zarówno tych leczonych IFNB-1b oraz IFNB-1a. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

<sup>15</sup> Pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNB-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS.

<sup>16</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego w randomizowanej fazie badania a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru.

➤ **skuteczność interferonu beta-1a**

Wyniki badania w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS w 7/8-letnim okresie obserwacji (Kappos 2006) wskazują na mniejszą roczną częstość występowania rzutów choroby w grupie pacjentów leczonych IFNB-1a w dawce 22 µg oraz 44 µg względem pacjentów, u których stosowano odroczone leczenie IFNB-1a<sup>17</sup>, przy czym różnice między ramionami badania były istotne statystycznie.

➤ **skuteczność octan glatirameru**

W populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 w 15-letnim okresie obserwacji (Ford 2010) stwierdzono większą różnicę względem rocznej częstości rzutów choroby w grupie pacjentów aktualnie stosujących GA względem pacjentów wycofanych z leczenia GA.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 21. Ocena długoterminowej skuteczności interferonu beta-1b i komparatorów wg rocznej częstości rzutów choroby

Badanie	Okres obserwacji [lata]	Interwencja	średnia wartość początkowa <sup>^</sup> /średnia wartość końcowa <sup>^^</sup> (N)	Komparator	średnia wartość początkowa <sup>^</sup> /średnia wartość końcowa <sup>^^</sup> (N)	różnica, wartość p <sup>+</sup>
<b>Interferon beta-1b<sup>++</sup></b>						
<i>Skuteczność IFNB-1b względem IFNB-1a w badaniu Patti 2006 Porównanie IFNB-1b vs IFNB-1a w tym samym okresie obserwacji – 6 lat</i>						
Patti 2006	6	IFNB-1b	1,31/0,41 (64)	IFNB-1a	1,31/0,32 (62)	IFNB-1b: 0,9 p<0,0001 IFNB-1a:0,99 p<0,0001
<b>Interferon beta-1a</b>						
<i>Skuteczność IFNB-1a w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS Porównanie IFNB-1a względem odroczonego bądź nieodroczonego leczenia<sup>§</sup></i>						
PRISMS Kapps 2006	7-8	IFNB-1a 44 µg	bd/0,60 (136)	odroczone leczenie IFNB-1a <sup>**</sup>	bd/0,78 (123)	2,63 (1,12; 6,17) p=0,019
		IFNB-1a 22 µg	bd/0,63 (122*)			
<b>octan glatirameru<sup>^^^</sup></b>						
<i>Skuteczność GA w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 Porównanie GA u pacjentów aktualnie stosujących leczenie i wycofanych z leczenia GA w okresie 15 lat obserwacji</i>						
Copolymer-1 Ford 2010	15	aktualnie stosujący GA	1,12/0,25 (100)	wycofani z leczenia GA	1,23/0,56 (131)	aktualnie stosujący GA: 0,87, p=bd wycofani z leczenia GA: 0,67, p=0,67

PK – punkt końcowy; IFNB-1b – interferon beta-1b; IFNB-1a – interferon beta-1a, SPMS - wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)

<sup>^</sup> Dotyczy częstości rzutów choroby przed rozpoczęciem leczenia.

<sup>^^</sup> Dotyczy wartości końcowej dla częstości rzutów.

<sup>+</sup> wg publikacji źródłowej

<sup>++</sup> W niniejszej części opracowania, dotyczącej punktu końcowego roczna częstość rzutów choroby, odstępiono od prezentacji wyników z publikacji *Bencsik 2006* (wyniki przedstawiono dla całej badanej kohorty – 36 pacjentów, w tym 28 stale leczonych IFNB-1b) oraz *Knobler 1993* (wyniki dla grupy pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do leczenia IFNB-1b, którzy kontynuowali leczenie przez co najmniej 6 lat przedstawiono dla bardzo małej populacji 14 osób), które nie stanowią bezpośredniego źródła dowodów w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Ww. wyniki zostały opisane w analizie klinicznej wnioskodawcy.

<sup>§</sup> Odroczone leczenie IFNB-1a - pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNB-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS.

\* Retrospektywne dane z okresu 4 lat do obserwacji długoterminowej nie były dostępne dla jednego z pacjentów.

\*\* Pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym PRISMS, a następnie do grupy IFNB-1a w fazie przedłużonej badania.

<sup>17</sup> Pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym PRISMS, a następnie do grupy INFb-1a w fazie przedłużonej badania.

^^^ Odstępiono od prezentacji wyników badania Miller 2008 (mała liczebność populacji) oraz Boiko 2013 (roczna częstość rzutów przedstawiona dla całej kohorty). Szczegółowe wyniki przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

❖ **ZMIANY W OBRAZIE MRI**

- IFNB-1a w dawce 22 µg i 44 µg vs odroczone leczenie IFNB-1a<sup>18</sup> w 8-letnim okresie obserwacji:

W populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS (Kappos 2006) mediana procentowego wzrostu liczby zmian T2-zależnych w 8-letnim okresie obserwacji była niższa w grupie pacjentów leczonych IFNB-1a w dawce 22 µg i 44 µg w porównaniu z grupą pacjentów, u których zastosowano odroczone leczenie IFNB-1a. Wyniki przedstawiają się następująco: IFNB-1a (22 µg): 5; IFNB-1a (44 µg): 17,4 vs odroczone leczenie IFNB-1a – 24,5).

- stałe leczenie<sup>19</sup> GA vs leczenie odroczone<sup>20</sup> GA w średnim czasie ekspozycji 6,7 roku w grupie leczonych GA i 4,0 w grupie z odroczonego leczeniem:

Wyniki skuteczności octanu glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 (Wolinsky 2001) w odniesieniu do punktu końcowego: co najmniej jedna zmiana Gd+ dowodzą, że szansa obserwacji tego punktu końcowego jest niższa w grupie pacjentów stale leczonych GA w porównaniu z grupą pacjentów, w której zastosowano odroczone leczenie GA, a różnica między ramionami badania jest istotna statystycznie (OR=0,41 (95% CI: 0,19; 0,89), p=0,024).

❖ **WYNIKI DODATKOWEJ ANALIZY SKUTECZNOŚCI W POPULACJI PEDIATRYCZNEJ**

Celem badania Ghezzi 2009<sup>21</sup> była ocena skuteczności IFNB-1b, IFNB-1a oraz GA w populacji pediatrycznej obejmującej pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego rozpoczynających leczenie przed ukończeniem 16. roku życia. Długoterminową skuteczność oceniono w populacji 63 dzieci leczonych IFNB-1a (Avonex; N=37) przez 23 mies., IFNB (Rebif/Betaferon, N=17) przez 41 mies. i octanem glatirameru przez 33 mies. (N=9) w ramach badania Ghezzi 2005, które kontynuowały leczenie przez kolejne 49, 56 i 58 miesięcy odpowiednio w każdej z grup. Całkowity średni okres obserwacji w grupie stosujących IFNB-1a, IFNB i octan glatirameru wyniósł odpowiednio 72 miesiące, 92 miesiące i 86 miesięcy.

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

W przypadku pacjentów z podgrupy IFNB-1a s.c./ IFNB-1b s.c. na podstawie wyników przedstawionych poniżej można zaobserwować, że ocena punktowa niepełnosprawności w skali EDSS nieznacznie wzrosła względem wartości wyjściowej. Oznacza to, iż stan chorych uległ pogorszeniu (zwiększył się ich stopień niesprawności).

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

Tabela 22. Wyniki skuteczności długoterminowej terapii IFNB-1b, INFB-1b oraz GA – wyniki badania Ghezzi 2009

Punkt końcowy	IFNB-1a i.m.				IFNB-1a s.c./ IFNB-1b s.c.				GA			
	N	Wartość wyjściowa (średnia ± SD)	Wartość końcowa (średnia ± SD)	p	N	Wartość wyjściowa (średnia ± SD)	Wartość końcowa (średnia ± SD)	p	N	Wartość wyjściowa (średnia ± SD)	Wartość końcowa (średnia ± SD)	p
Roczny wskaźnik rzutów	37	2,4 ± 1,0	0,4 ± 0,4	bd	17	3,2 ± 2,3	0,5 ± 0,4	bd	9	2,8±1,2	0,3±0,3	bd

<sup>18</sup> Pacjenci początkowo przypisani do grupy placebo w badaniu randomizowanym a następnie do IFNB-1a w fazie przedłużonej badania PRISMS

<sup>19</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy octanu glatirameru podczas badania randomizowanego i kontynuowali leczenie w fazie rozszerzonej.

<sup>20</sup> Pacjenci, którzy przypisani byli do grupy placebo podczas badania randomizowanego a następnie w fazie rozszerzonej otrzymywali octan glatirameru.

<sup>21</sup> Zgodnie z informacją zawartą w AKL wnioskodawcy publikację Ghezzi 2009 odrzucono z głównej analizy z uwagi na wysoki odsetek pacjentów zmieniających leczenie lub rezygnujących z leczenia podczas okresu obserwacji.

Ocena niepełnosprawności w skali EDSS	37	1,4 ± 1,2	1,7 ± 1,1	bd	17	1,7 ± 0,8	2,2 ± 1,6	bd	9	1,1±0,5	0,9±1,0	bd
---	----	-----------	-----------	----	----	-----------	-----------	----	---	---------	---------	----

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych, włączonych do AKL wnioskodawcy

**Poniżej w AWA przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa jedynie w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej – interferonu beta-1b.** Ponadto w przedłożonej analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił również wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa dla wybranych, przez autorów przedłożonej AKL, komparatorów (IFNB-1a oraz GA). Jej szczegółowe wyniki znajdują się na stronach 90-94 przedłożonej analizy klinicznej wnioskodawcy.

Dane dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa stosowania IFNB-1b przedstawiono jedynie w badaniu IFNB MS (publikacja *Reder 2010*) oraz badaniu *Patti 2006*:

- ✓ IFNB MS: przyjmowanie IFNB-1b (Betaferon) przez ostatecznie 2 lata szesnastoletniego okresu obserwacji względem braku terapii tym typem IFN<sup>22</sup> (odpowiednio 69 vs 175 chorych) wiązało się występowaniem typowych dla IFNB zdarzeń niepożądanych, takich jak: objawy grypopodobne (31,9% vs 28,6%), gorączka (21,7% vs 24,0%), ból głowy (27,5% vs. 18,3%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia – obrzęk, zaczerwienienie, ból (81,2% vs 43,4%, p<0,0001), złe samopoczucie (23,2% vs 18,9%), ból mięśni (21,7% vs 16,6%) oraz podwyższony poziom transaminaz (10,1% vs 3,4). Nie zaobserwowano martwicy skóry. Wśród 28 chorych, którzy przez co najmniej 80% 16-letniego okresu obserwacji otrzymywali IFNB-1b w zarejestrowanej dawce (250 µg), częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska.
- ✓ *Patti 2006*: podczas 6-letniego okresu obserwacji długoterminowe leczenie IFNB-1b (Betaferon) oraz -1a (Avonex) było dobrze tolerowane, przy czym 4 chorych, z grupy leczonej IFNB-1b, zakończyło wcześniej udział w badaniu ze względu na duże nasilenie reakcji w miejscu wstrzyknięcia (2 pacjentów) oraz znaczącego podwyższenia się poziomu aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej (2 chorych). W obu grupach łącznie najczęściej obserwowano: objawy grypopodobne, gorączkę, ból głowy (istotnie częściej w ramieniu IFNB-1a), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (istotnie częściej w ramieniu IFNB-1b), zmęczenie, ból mięśni, zwiększoną spastyczność oraz depresję.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Betaferon (data ostatniej aktualizacji: 05.02.2013 r.)

Zgodnie z treścią *ChPL Betaferon* do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, raportowanych po wprowadzeniu wnioskowanego leku do obrotu, należą: bóle stawów, niedokrwistość, tachykardia, niedoczynność tarczycy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie/zmniejszenie masy ciała, splątanie, krwotok miesiączkowy oraz pokrzywka, świąd i łysienie. Ponadto w początkowym okresie leczenia często występuje: zespół objawów grypopodobnych (takie jak: gorączka, dreszcze, bóle stawów, mięśni, głowy) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, ból, martwica).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

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

W dniu 21 lutego 2014 r. w wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem interferonu beta 1b. W ramach wykonanego wyszukiwania kontrolnego AOTM odnaleziono specjalne oświadczenie Europejskiej Agencji ds. Leków

<sup>22</sup> Niektórzy chorzy, w tej grupie, otrzymywali inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak: IFNB-1a oraz octan glatirameru.

(EMA, ang. *European Medicines Agency*) z dnia 24 lutego 2014 r., dotyczące występowania przypadków mikroangiopatii zakrzepowej po stosowaniu interferonów beta (w tym Betaferonu). Zostało to wskazane w piśmie dotyczącym niespełnienia Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań, w wyniku czego wnioskodawca uzupełnił przedłożoną AKL o poniższą informację:

„Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie EMA nie da się wykluczyć, że występowanie zgłoszonych przypadków mikroangiopatii zakrzepowej nie jest związane ze stosowaniem interferonów beta. Po przeanalizowaniu zgłoszeń o przypadkach mikroangiopatii zakrzepowej u pacjentów stosujących interferon beta EMA zobowiązała podmioty odpowiedzialne dla preparatów Rebif, Avonex, Betaferon, Extavia do umieszczenia ostrzeżenia o możliwości wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej w ChPL preparatów. Ponadto ryzyko wystąpienia tych zdarzeń będzie dokładnie monitorowane w przyszłych raportach PSUR (Periodic Safety Update Reports).”

Poza powyższym oświadczeniem w ramach przeprowadzonego wyszukiwania kontrolnego AOTM nie zidentyfikowano innych specjalnych oświadczeń EMA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej technologii medycznej, opublikowanych przed datą złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

Ponadto nie odnaleziono również raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Bretaris Genuair nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). (stan wiedzy na dzień 20.05.2014 r.)

[Źródło: EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/02/WC500162042.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/02/WC500162042.pdf) (data dostępu: 29.05.2014r.).

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających leczenie interferonem beta-1b na podstawie wyników badań długookresowych odnaleziono 5 opublikowanych w postaci pełnych tekstów, analiz ekonomicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

We wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych przeprowadzono analizę kosztów użyteczności z zastosowaniem modelu Markowa, w którym poszczególne stany były uzależnione od stopnia niepełnosprawności, określonego w skali EDSS. Symulacje zostały przeprowadzone najczęściej w dożywnym horyzoncie czasowym (poza analizą *Jankovic 2009*, w której przyjęto 40-letni horyzont). W większości analiz porównywano terapię skojarzoną lekami modyfikującymi przebieg choroby (IFNB oraz GA) z leczeniem objawowym vs samo leczenie objawowe. Wyjątek stanowiła analiza *Pan 2012*, w której porównywano IFNB-1b względem PLC. W zależności od analizy leczenie różnymi lekami modyfikującymi przebieg SM było kosztowo-efektywne, bądź też nie. Jedynie w 2 publikacjach (*Nikfar 2013* i *Pan 2012*) stwierdzono, że Betaferon jest (lub jest wysoce prawdopodobne, że jest) technologią kosztowo-efektywną w leczeniu SM.

Szczegółowy opis odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Bell 2007  <u>Źródła finansowania:</u> Teva Neuroscience, Inc.	USA waluta: USD (\$) perspektywa: społeczna	Leczenie objawowe+: ▪IFNB-1b ▪GA ▪IFNB-1a (i.m.) ▪IFNB-1a (s.c.) vs leczenie objawowe	Analiza kosztów-użyteczności (CUA); z zastosowaniem modelu Markowa z 7 możliwymi stanami, uzależnionymi od stopnia niepełnosprawności, określonego w skali EDSS, oraz zgon Dożywni horyzont czasowy	<b>QALY:</b> Leczenie objawowe – 9,081, IFNB-1b – 9,284, GA – 9,303, IFNB-1a (i.m.) – 9,285, IFNB-1a (s.c.) – 9,279 <b>ICUR:</b> (vs leczenie objawowe) [\$/QALY]: IFN-1b – 310 691, GA – 258 465, IFNB-1a (i.m.) – 337 968, IFNB-1a (s.c.) – 416 301 <u>Wnioski:</u> Wykazano, iż GA (s.c.) jest najlepszą strategią leczenia spośród badanych w tejże analizie ekonomicznej (ma lepszą skuteczność niż samo leczenie objawowe.)

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Jankovic 2009 <u>Źródła finansowania:</u> grant naukowy z Serbian Ministry of Science and Ecology	Serbia waluta: RSD (dinar serbski) perspektywa: społeczna	Leczenie objawowe+: ▪IFNB-1b ▪GA ▪IFNB-1a (i.m.) ▪IFNB-1a (s.c.) vs leczenie objawowe	Analiza kosztów-żyteczności (CUA); z zastosowaniem modelu Markowa. Model stworzono w programie TreeAge, zastosowano w nim mikrosymulacje z zastosowaniem 1 000 hipotetycznych chorych. Długość cyklu: 1 mies. Dyskontowanie efektów i kosztów: 3% Horyzont 40-letni.	<b>QALY:</b> Leczenie objawowe – 9,2, Leki immunomodulujące – 9,8 <b>ICUR:</b> (vs leczenia objawowego) [dinar/QALY]: IFNB-1b – 4 022, GA– 1 240, IFNB -1a (i.m.) – 4 527, IFNB -1a (s.c.) – 4 520 <u>Wnioski:</u> Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej sugerują, że stosowanie leczenia immunomodulującego w terapii RRMS nie jest kosztowo-efektywne, niezależnie od typu terapii. Umiarkowana skuteczność wykazana w odniesieniu do lat bez progresji SM nie ma przełożenia na zysk w QALY, najprawdopodobniej ze względu na AE terapii immunomodulującej.
Pan 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Bayer Health-Care Pharmaceuticals.	USA waluta: USD (\$) perspektywa społeczna	IFNB-1b vs. PLC	Analiza kosztów-żyteczności (CUA); z zastosowaniem modelu Markowa z 7 możliwymi stanami, uzależnionymi od stopnia niepełnosprawności, określonego w skali EDSS, oraz zgon. Dożywni horyzont.	<b>QALY:</b> PLC – 12,9, IFNB-1b – 14,8 <b>ICUR:</b> (vs placebo): 46 357 \$/QALY <u>Wnioski:</u> Leczenie IFNB-1b we wczesnej fazie SM znacząco zwiększa jakość życia chorych (QALY), oraz lata przeżycia pacjenta. Ponadto jest prawdopodobne aby IFNB-1b był kosztowo-efektywną interwencją, stosowaną w leczeniu SM.
Imani 2012 <u>Źródła finansowania:</u> School of Management and Medical Information of Tabriz University of Medical Sciences	Iran waluta: USD (\$) perspektywa: społeczna	Leczenie objawowe+: ▪IFNB-1b ▪IFNB-1a (i.m.) ▪IFNB-1a (s.c.) vs leczenie objawowe	Analiza kosztów-żyteczności (CUA), z zastosowaniem modelu Markowa Dyskontowanie kosztów: 7,2% Dożywni horyzont.	<b>QALY:</b> Leczenie objawowe – 9,081, IFNB-1b – 9,284, IFNB-1a (i.m.) – 9,285, IFNB-1a (s.c.) – 9,279 <b>ICUR:</b> (vs leczenie objawowe) [\$/QALY]: IFNB-1b – 1 374 355, IFNB-1a (i.m.) – 607 397, IFNB-1a (s.c.) – 1 166 515 <u>Wnioski:</u> Stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby w RRMS jest związane z lepszą kontrolą symptomów choroby, lecz również z wyższymi kosztami.
Nikfar 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences.	Iran waluta: USD (\$) perspektywa: społeczna	▪IFNB-1b ▪IFNB-1a (i.m.) ▪IFNB-1a (s.c.) vs leczenie objawowe	Analiza kosztów-żyteczności (CUA), z zastosowaniem modelu Markowa Czas trwania cyklu: 2-lata. Zarówno koszty jak i użyteczności były dyskontowane. Dożywni horyzont.	<b>ICUR:</b> (vs leczenie objawowe) [\$/QALY]: IFNB-1b – 15 142, IFNB-1a (i.m.) – 18 873, IFNB-1a (s.c.) – 13 482 <u>Wnioski:</u> Wykazano, że niemal wszystkie produkty lecznicze zawierające IFNB (poza PL Avonex) są kosztowo-efektywne.

IFNB – interferon beta, GA – octan glatirameru; PL – product leczniczy, i.m. – podanie domięśniowe; s.c. – podanie podskórne

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania preparatu Betaferon w porównaniu do innych leków I rzutu stosowanych w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego w grupie pacjentów kwalifikujących się do zmienionego programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego.

##### Technika analityczna

- analiza minimalizacji kosztów (CMA) (Uzasadnienie wnioskodawcy: Wykonana analiza kliniczna nie wykazała różnic w skuteczności leków., gdyż zgodnie z wynikami analizy klinicznej odnalezione

dowody naukowe nie wskazują na przewagę któregośkolwiek z ocenianych leków. Skuteczność leczenia długoterminowego interferonem beta-1b rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego można uznać za porównywalną z długoterminowym leczeniem interferonem beta-1a, czy octanem glatirameru)

### Porównywane interwencje

Interferon beta-1b (Bateferon) vs:

- interferon beta-1a (Avonex, Rebif);
- octan glatirameru (Copaxone);
- interferon beta-1b (Extavia).

### Perspektywa

- perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;
- perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjenta<sup>23</sup>

### Horyzont czasowy

- roczny horyzont czasowy

### Dyskontowanie

- brak - ze względu na horyzont czasowy analizy nie przekraczający 1 roku.

### Koszty

- koszty programu lekowego:
  - ✓ koszty leków,
  - ✓ koszty podania leków,
  - ✓ koszty monitorowania leczenia (inaczej diagnostyki).

### Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel.

### Źródła danych w analizie

<sup>23</sup> **Komentarz Analityka AOTM:** Koszty leczenia w ramach programu lekowego ponoszone są w całości przez NFZ. Tym samym koszt z perspektywy wspólnej jest taki sam jak z perspektywy NFZ.



Tabela 24. Kluczowe parametry analizy minimalizacji kosztów

Parametr	Wartość		Źródło	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]			
<b>Koszty leków I rzutu stosowanych w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego [PLN]</b>				
Avonex	Koszt refundacji	3 572,10	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 24.02.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.;	
	Roczny koszt terapii	46 596,77		
Extavia	Koszt refundacji	3 005,10		
	Roczny koszt terapii	36 587,09		
Copaxone	Koszt refundacji	3 969,00		
	Roczny koszt terapii	51 774,19		
Rebif**	Koszt refundacji	4 291,06		
	Roczny koszt terapii	55 975,35		
<b>Liczba zrefundowanych opakowań w okresie ostatnich 12 miesięcy (styczeń- grudzień 2013)</b>				
Avonex	5909990008148	11730,124	Dane NFZ (Komunikaty DGL na stronie NFZ: dla okresu styczeń-grudzień 2013 r.)	
Betaferon	5909990619375	31972,661		
Extavia	5909990650996	4924,099		
Copaxone	5909990017065	8935,977		
Rebif	5909990728497	1738,043		
Rebif	5909990874934	6763,457		
Rebif	5909990728503	0		
Rebif	5909990568819	0		
<b>Koszty podania leczenia</b>				
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	kod świadczenia 5.08.07.0000004	wartość punktowa: 2 cena punktu: 52 PLN	104,00 PLN Roczny koszt: 1 248,00 PLN	Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r.  Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe)  <u>Komentarz analityków AOTM:</u> zgodnie z załącznikiem nr 1 do aktualnego zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) koszty podania leczenia nie zmieniają się względem tych, które zostały podane przez wnioskodawcę
<b>Koszty monitorowania leczenia (diagnostyki)</b>				
Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego	numer procedury: 5.08.08.0000036	wartość punktowa: 24 cena punktu: 52 PLN	Roczny koszt: 1 248,00 PLN	Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r. - oparto na wycenie procedury NFZ dla obowiązującego programów lekowych, w których stosowane są leki modyfikujące przebieg SM, tj. programu lekowego B.29 „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”

Parametr		Wartość		Źródło
				Komentarz analityków AOTM: zgodnie z załącznikiem nr 2 do aktualnego zarządzenia nr 15/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2014 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) koszty diagnostyki w programie leczenia SM nie zmieniają się względem tych, które zostały podane przez wnioskodawcę

Ponadto w analizie Wnioskodawcy uwzględniono następujące źródło danych w odniesieniu do skuteczności klinicznej:

- informacje odnoszące się do skuteczności leku, pochodzące z przedłożonej analizy klinicznej (w przebiegu przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 13 badań opisanych w 19 publikacjach).

#### Analiza wrażliwości

Wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.

Wnioskodawca przedstawił jedynie minimalny scenariusz analizy wrażliwości, bowiem scenariusz maksymalny nie jest rozpatrywany, gdyż zakres zmienności kosztów (monitorowania, podania leku) spodziewany jest tylko ze strony minimalnych wartości.



#### Ograniczenia według wnioskodawcy

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. 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/?	Szczegółowy opis wybranych komparatorów został przedstawiony w APD wnioskodawcy (poza opisem PL Extavia, który jako komparator pojawił się dopiero w przedłożonej AE). Jednakże należy zauważyć, iż

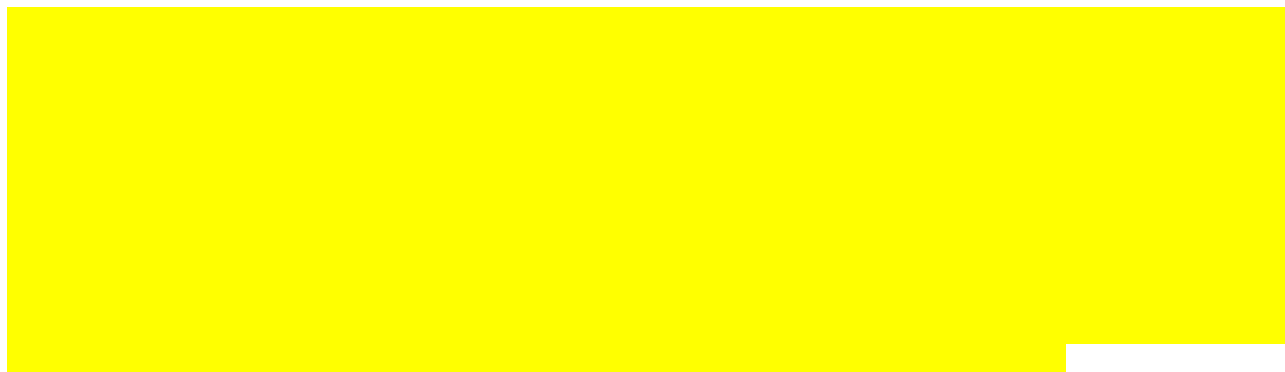
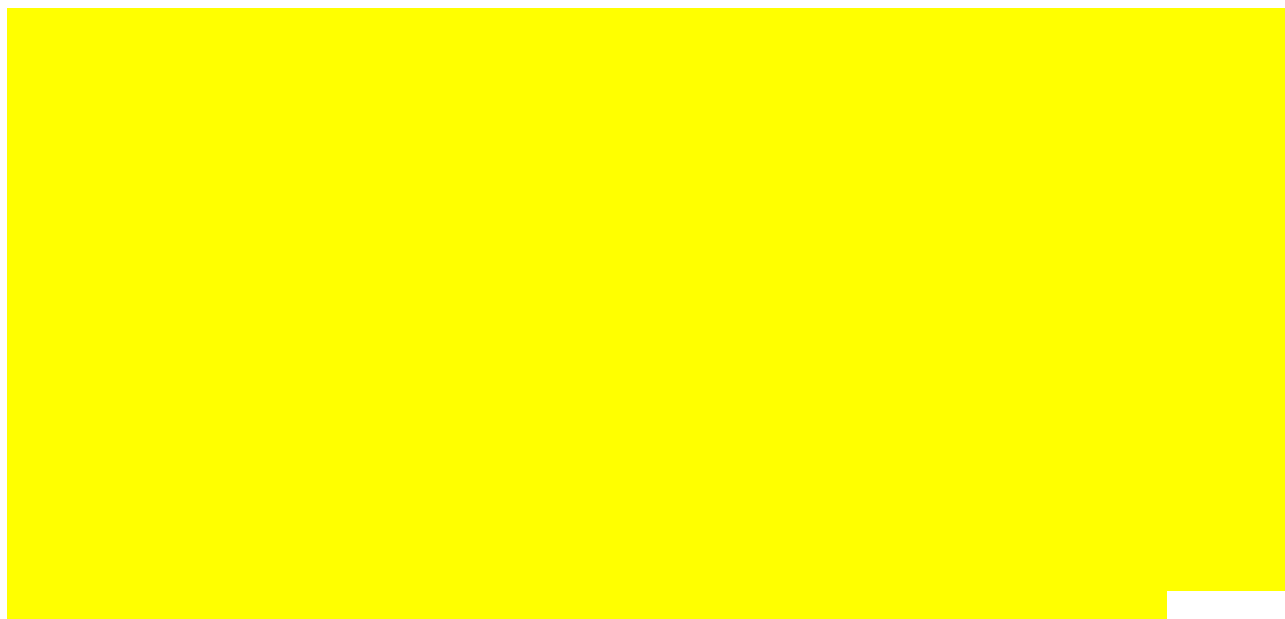
Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		sposób zapisu wybranych technologii alternatywnych (podano zarówno nazwę handlową, jak również nazwę substancji czynnej), pozwala na jednoznaczne zidentyfikowanie wybranych komparatorów.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Wybór tej techniki analitycznej budzi wątpliwości ze względu na opisane w poprzednim wierszu wątpliwości dotyczące zasadności wyboru komparatorów oraz treść wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych, w których zastosowano analizę kosztów-użyteczności (CUA). (Patrz wyjaśnienia w AWA w podrozdziale 4.4. <i>Ocena modelu wnioskodawcy</i> )
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/?	Zgodnie z wymogami ustawy o refundacji w przedłożonej AE przyjęto perspektywę: płatnika publicznego oraz wspólną (NFZ+ pacjent), jednakże należy zauważyć, iż z uwagi na charakter SM – choroby przewlekłej dotyczącej przede wszystkim ludzi młodych, jej terapia wiąże się również z wysokimi kosztami z perspektywy społecznej, ze względu na koszty absencji w pracy chorych na SM, jak również ich bliskich, sprawujących nad nimi opiekę, czy też w późniejszym stadium choroby również koniecznością całonocnej opieki nad chorymi.
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	Brak badań bezpośrednich porównujących ocenianą technologię z większością komparatorów (jedyne odnalezione badanie porównawcze dotyczyło zastosowania PL Betaferon w porównaniu do IFNB-1a i.m. – PL Avonex). Nie odnaleziono żadnych badań randomizowanych, w których porównywano by wnioskowany lek z przyjętymi w analizie komparatorami.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE/?	Horyzont analizy w zakresie ponoszonych kosztów to 12 miesięcy, natomiast horyzont czasowy dla oszacowania efektów zdrowotnych przedstawiono dla badań długookresowych to jest w zakresie od 6 do 16 lat.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK/?	W przedłożonej analizie przyjęto jedynie koszty programu lekowego, podając, iż nie zidentyfikowano innych kosztów mogących się różnić pomiędzy porównywanymi interwencjami. Konsekwencją powyższego jest równoważność wyników AE w perspektywie płatnika publicznego i pacjenta. Jednakże należy zauważyć, iż istotną częścią łącznych kosztów stanowią również koszty ponoszone przez samych pacjentów (np. rehabilitacja oraz dostosowanie otoczenia chorego – domu, samochodu – do potrzeb osób niepełnosprawnych).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak

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

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

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy



#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

W poniżej zestawionych wynikach przedstawiono perspektywę płatnika publicznego (wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika są równe wynikom analizy z perspektywy wspólnej).

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 1]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted row 6]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

##### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]



#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Cel analizy według wnioskodawcy** ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Betaferon po zmianie programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego lekami I linii (zniesieniu ograniczenia czasu terapii do maksymalnie 5 lat).

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

### **Populacja i wielkość sprzedaży**

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

[Redacted text block]

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

**Horyzont czasowy** przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym

[Redacted text block]

- Scenariusz istniejący - leki I rzutu stosowane w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego, tj.: interferon beta 1a: preparaty Avonex i Rebif; interferon beta 1b: preparaty Betaferon i Extavia oraz octan glatimeru: preparat 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]

**Koszty** W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. [redacted]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

- [redacted]
- Założono, że pacjent będący w programie lekowym w danym roku stosuje lek przez cały rok terapii ze względu na roczną ocenę skuteczności terapii. W czasie trwania terapii pacjent może przerwać przyjmowanie leku ze względu na działania niepożądane.
- Zgodnie z zapisem programu lekowego proponowanym przez MZ możliwa jest zamiana leków I linii w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych. Tym samym ograniczenie to ma niewielkie znaczenie dla wyników analizy

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 31. 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/?	Patrz komentarz pod tabelą
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęty horyzont analizy to 2 lata



Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?		
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	ND	Do czasu zakończenia niniejszej analizy nie otrzymano szczegółowych danych z NFZ dotyczących refundacji interferonu beta 1b.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?		
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

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

[Redacted content]



### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet



#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy uwzględniające liczebność populacji docelowej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) (liczba rocznych kursów terapii)	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) (liczba rocznych kursów terapii)	[redacted]

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

Tabela 33. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w nadesłanych stanowiskach ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zapadalność: szacunkowo 60-70/100 000;</li> <li>•Chorobowość: 30 000 – 40 000;</li> <li>•Odsetek osób stosujących Betaferon: ok 30-40%</li> </ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zapadalność: nie znam oficjalnych statystyk, nie mam własnych obserwacji</li> <li>•Chorobowość: jw</li> <li>•Odsetek osób stosujących Betaferon: jw</li> </ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zapadalność: -</li> <li>•Chorobowość: -</li> <li>•Odsetek osób stosujących Betaferon: dokładne dane dotyczące liczby pacjentów przyjmujących Betaferon powinny znać jednostki kontraktujące świadczenia (NFZ) oraz sprzedawca/producent) (...)</li> </ul>
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Zapadalność: 1100-1700 osób rocznie zapada na postać rzutowo-remisyjną (Potemkowski, 2009)</li> <li>•Chorobowość: Ponad 45 000 osób z rozpoznaniem SM w Polsce (na podstawie danych NFZ); nie są to tylko chorzy z postacią rzutowo-remisyjną ale z wszystkimi postaciami choroby</li> <li>•Odsetek osób stosujących Betaferon: brak jest rejestru chorych na SM stąd trudno oszacować dokładną liczbę osób stosujących ewentualnie dane w posiadanie płatnika (NFZ) bądź</li> </ul>

	świadczeniodawców (szpitali)
--	------------------------------

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

Tabela 34. Osoby leczone w ramach programu Leczenie stwardnienia rozsianego (G35) – dane NFZ

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

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



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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

6. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

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

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

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

- usunięcie ograniczenia maksymalnego czasu trwania leczenia do 60 mies. Zgodnie z zapisem propozycji PL: „leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia” oraz jeżeli pacjent nie spełnia kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1 w kolumnie „Świadczeniobiorcy” [kryteria nieskuteczności są zgodne z kryteriami nr 1 i 3 wymienionymi, w tym samym punkcie, w obecnym PL, z niewielką modyfikacją treści kryteriów nr 1a i 1b<sup>25</sup>]. Ponadto zgodnie z treścią projektu PL: „po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych”;
- zmiana wersji kryteriów diagnostycznych McDonalda z 2005 na 2010 rok;

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

<sup>25</sup> W uzgodnionym projekcie PL przyjmują one brzmienie:

1) liczba i ciężkość rzutów:


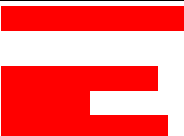
- a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
- b) 1 ciężki rzut po 6 mies. (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego, tj.: powyżej 2 pkt);



[Redacted text block]

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

Ekspert	Uwaga*
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz</b></p> <p>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 (przejście w postać wtórnie postępującą lub narastanie niesprawności ocenianej w skali EDSS powyżej 4,5).</i></p>
<p>[Redacted]</p>	<p><i>Kryterium 4,5 EDSS jest przyjęte arbitralnie, ale moim zdaniem słusznie. Lek nie wpływa na fazę postępującą choroby.</i></p> <p><i>Brak solidnych rejestrów w Polsce utrudnia ocenę zapotrzebowania. Warto byłoby pokusić się na analizy programów terapeutycznych.</i></p>
<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Jako organizacja pacjentów stoimy na stanowisku, iż w przypadku, kiedy stosowana terapia przynosi <u>pozytywne efekty kliniczne</u> (zmniejszenie liczby rzutów choroby, brak nowych zmian) <u>adekwatne leczenie powinno być stosowane</u>; w tym kontekście <u>niepokojące wydaje się zmniejszenie poziomu EDSS do 4,5 z 6 w obecnym programie jako kryterium wyłączające pacjentów z leczenia I rzutu</u>. Powinno się dążyć do</i></li> </ul>

	<p>uniknięcia sytuacji, w której pacjent nie będzie się kwalifikował do leczenia w ramach programu I-rzutowego, jednocześnie wpadając w lukę systemową i nie uzyskując kwalifikacji do programu leczenia po niepowodzeniu terapii (leczenie II-rzutowe).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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) - <u>należy rozważyć możliwość włączania również takich pacjentów (biorących wcześniej lek, jednak nie w ramach programów NFZ).</u></li><li>• Świadczeniobiorcy, pkt 1.4- ponieważ określenie „nieskuteczność leczenia” wydaje się być zbyt ogólne, wymagane jest doprecyzowanie go np. „niepełna skuteczność leczenia niespełniająca kryteriów zakwalifikowania do Programu leczenia lekami drugiego rzutu”</li></ul>
	<p>Ponieważ jest to jeden z niewielu leków zarejestrowanych przez EMA do CIS oraz do postaci wtórnie postępującej SM należy rozważyć rozszerzenie programu o tą grupę pacjentów. Tym bardziej, że obecnie w Polsce nie ma żadnych refundowanych preparatów dla tej grupy pacjentów.</p>

\* podkreślenia własne analityka AOTM

8.

[Redacted content]



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
	rozszianego		(klasa I dowodów).	minimalnego ani maksymalnego czasu leczenia.
<b>MSTCG 2006, 2008</b>	Konsensus odnośnie postępowania w SM	Na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	IFNB (w tym Betaferon) stanowi terapię z wyboru SM W przypadku nietolerancji IFNB lub braku skuteczności terapii, wynkającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zamiannę IFNB na GA.	Okres trwania terapii-bezterminowy
<b>NICE, 2004</b>	Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	NICE zaleca stosowania terapii modulującej IFNB (w tym PL Betaferon) powyżej 18 r.ż. leczenie może być wdrożone pod warunkiem, że pacjent z RRMS spełnia następujące warunki: może przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, miał co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat, jest w wieku 18 lat lub więcej, nie ma przeciwwskazań co do stosowania IFNB (rewizja 2004 r.).	Nie podano. Terapię należy kontynuować chyba że lekarz w porozumieniu z pacjentem uznają, że należy przerwać leczenie z uwzględnieniem kryteriów określonych dla odstąpienia od leczenia.
<b>AAN 2002</b>	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III	AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu. Leczenie zmniejsza liczbę rzutów, opóźnia postępn choroby i niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFNB jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Istnieją dowody wskazujące, iż leczenie IFNB-1b wiąże się z wyższą produkcją przeciwciał NAb niżeli ma to miejsce w przypadku leczenia IFNB-1a.	Nie podano.

NAb – (ang. *neutralizing antibody*) – przeciwciała neutralizujące interferon; PL – produkt leczniczy

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania AOTM, zidentyfikowano 2 rekomendacje zagranicznych agencji oceny technologii medycznych: 1 dokument, wydany przez HAS w 2010 oraz 1 rekomendację PBAC z 2007, w których odnoszono się do zastosowania interferonu beta-1b (leku Betaferon) w leczeniu SM.

Rekomendacja PBAC 2007 dotyczyła wniosku producenta (Schering Pty Limited) w sprawie umożliwienia leczenia interferonem beta-1b pacjentów z SM, u których rozpoznania dokonano na podstawie kryteriów diagnostycznych McDonalda. Rekomendacja HAS z 2010 roku dotyczyła ponownej oceny zasadności refundacji produktu leczniczego Betaferon w leczeniu SM. Była to pozytywna rekomendacja, jednakże podkreślono w niej fakt, iż skuteczność wnioskowanego leku jest stosunkowo niewielka: częstość zaostrzeń choroby zmniejsza się o 30%, zaś progresja niepełnosprawności jest nieco wolniejsza w krótkim okresie obserwacji.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>HAS</b> (Francja), rok 2010	Betaferon w leczeniu SM - ponowna ocena stosowania interferonu beta i octanu glatirameru w stwardnieniu rozsianym.	<u>Zalecenia:</u> Komitet Przejrzystości rekomenduje dalsze finansowanie produktu leczniczego Betaferon w leczeniu chorych na SM zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oraz dawkowaniem. Poziom refundacji: 65% Podkreślono fakt braku dowodów na długotrwałą skuteczność ocenianego leku w odniesieniu do długofalowego zapobiegania niepełnosprawności, dlatego też faktyczna korzyść, wynikająca z jego stosowania u chorych na SM, zalicza się do poziomu III. <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność produktu leczniczego Betaferon jest stosunkowo niewielka: częstość zaostrzeń choroby zmniejsza się o 30%, zaś progresja niepełnosprawności jest nieco wolniejsza w krótkim okresie obserwacji. Skuteczność w odniesieniu do długofalowego zapobiegania progresji niepełnosprawności pozostaje niejasna. Nie ustalono dotąd kryteriów zaprzestania terapii ocenianym lekiem, ale należy zauważyć, iż ma on akceptowalny profil bezpieczeństwa. Betaferon charakteryzuje się

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		wysokim wskaźnikiem skuteczność/zdarzenia niepożądane.
<b>PBAC</b> (Australia), rok 2007	Zmiana kryteriów kwalifikacji do leczenia PL Betaferon w terapii SM	<u>Zalecenia:</u> PBAC nie zgadza się na zmianę kryteriów kwalifikacji do leczenia SM z pomocą PL Betaferon. <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił dowodów wskazujących na korzyści wynikające z rozpoczęcia leczenia pacjentów z SM na podstawie kryteriów rozpoznania choroby wg McDonald.

PL – produkt leczniczy; SM – stwardnienie rozsiane

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące zastosowania IFNB-1b w leczeniu RRSM - podsumowanie




	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Kanada	CADTH 2013	+			-
	Polska	PTN 2012	+			-
	Niemcy	AWMF 2012	+			IFNB zalecana sa jako terapia z wyboru w RRMS.
		MSTCG 2006, 2008	+			
	Wielka Brytania	NICE 2003, 2004		+		Określone warunki do spełnienia dla pacjentów chcących przyjmować IFNB. Podano kryteria przerwania terapii.
USA	AAN 2002	+			-	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2010	+			Podkreślono brak dowodów na skuteczność leku Betaferon w długofalowym zapobieganiu postępowi niepełnosprawności u chorych na SM
	Australia	PBAC 2007			+	Dotyczy zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia IFNB-1b w leczeniu SM

### 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



## 11. Opinie ekspertów

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Betaferonu w stwardnieniu rozlanym w okresie dłuższym niż 60 miesięcy

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><b>Prof. dr hab. n. med.</b> <b>Danuta Ryglewicz</b></p> <p><b>Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</b></p>	<p>„Leczenie stwardnienia rozlanego (SM) interferonem beta-1b (Betaferon) jest jednym z podstawowych produktów leczniczych stosowanych u chorych z postacią remitująco-rzutową SM-u. Betaferon został zarejestrowany do leczenia SM-u 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. Przedstawiony Program jest zgodny z obowiązującą zasadą.”</p>	<p>„Długofalowe obserwacje wykazały, że stosowanie Betaferonu w sposób istotny poprawia rokowanie: zmniejsza liczę rzutów, zmniejsza narastanie niesprawności. Nie ma żadnego merytorycznego uzasadnienia, które uzasadniałoby odmowę finansowania przedstawionego Programu ze środków publicznych.”</p>	<p>„Przedstawiony Program wprowadza bardzo potrzebną zmianę w stosunku do poprzednio obowiązującego: znosi sztuczne arbitralne ograniczenie czasu terapii, co było niezgodne z obowiązującymi na całym świecie zasadami oraz niezgodne z podstawową zasadą w medycynie, że o włączeniu i długości leczenia powinien decydować stan kliniczny pacjenta. W obecnym Programie zostały, rygorystycznie określone warunki włączenia, przedłużenia leczenia oraz warunki jego wyłączenia. Podstawą zaprzestania leczenia w obecnej wersji programu jest stwierdzenie nieskuteczności stosowanej terapii poprzez ściśle zdefiniowane parametry kliniczne (przejsie w postaci wtórnie postępującą lub narastanie niepełnosprawności w skali EDSS powyżej 4,5”</p>
	<p>„Lek jest zaakceptowany w leczeniu rzutowo reemisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. Obecnie nie ma danych wynikających z badań klinicznych, które określają okres leczenia. Opierać się można jedynie na rejestrach.</p> <p>Można więc uznać, że jeżeli nawet po przekroczeniu 5 lat pacjent jest w fazie rzutowo/reemisyjnej, dobrze odpowiada na lek, terapia jest skuteczna. Jeżeli jednak przechodzi w fazę wtórnie postępującą i ma utrwaloną niesprawność (EDSS 4,5) leczenie już nie będzie skuteczne, nawet jeżeli są zaostrzenia. Nie ma dowodów, że lek jest skuteczny w fazie wtórnie postępującej. Tak więc leczenie powyżej 5 lat jest uzasadnione i powinno być refundowane.”</p>	<p>„Nie ma uzasadnienia”</p>	<p>„Uważam za słuszne finansowanie powyżej 5 lat, jeżeli nie ma fazy postępującej. Kryterium 4,5 EDSS jest przyjęte arbitralnie, ale moim zdaniem słusznie.</p> <p>Lek nie wpływa na fazę postępującą choroby.”</p>
	<p>fragment opinii pod tabelą*</p>	<p>-</p>	<p>fragment opinii pod tabelą**</p>
	<p>„Lek należy do standardu postępowania w stwardnieniu rozlanym. Znane są długofalowe skutki jego użycia, badano efekty nawet po 21 latach od rozpoczęcia kuracji. Z wyników tych badań wynika, że jest to lek zmniejszający prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z SM, generalnie jest dobrze tolerowany przez pacjentów, brak poważnych skutków ubocznych. Zgodnie ze wskazaniami</p>	<p>„brak”</p>	<p>„Lek należy do złotego standardu w leczeniu osób z postacią rzutowo-reemisyjną stwardnienia rozlanego. Jest stosowany jako lek pierwszej linii. Powinien być stosowany tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie. Ostatnie wyniki badań przedstawiające efekty wieloletniego stosowania interferonu beta 1 b mówią wręcz o tym, że jest to lek ratujący życie. Zmniejsza bowiem ryzyko zgonu pacjentów z SM.”</p>

	<p>terapeutycznymi lek należy stosować tak długo, dopóki pacjent reaguje na leczenie. Żadne z opracowań nie wspomina o konieczności ograniczenia czasu podawania preparatu do 5 lat. Jedynym kryterium uzasadniającym przerwanie leczenia jest brak efektów terapeutycznych (np. wskutek wytworzenia przeciwciał), lub zbyt uciążliwe dla pacjenta skutki uboczne. Ograniczenie dotychczas stosowane w polskim programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego - do 5 lat ma zatem charakter pozamedyczny, czysto administracyjny i nie znajduje żadnego uzasadnienia klinicznego.”</p>		
--	--	--	--

\* **argumenty za finansowaniem Betaferonu we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych:**

„Interferony to leki stosowane w przebiegu stwardnienia rozsianego już od połowy lat 90-tych – pierwszy lek z tej grupy uzyskał rejestrację w 1995 roku. W związku z powyższym możliwa jest ocena zarówno efektywności klinicznej jak i bezpieczeństwa stosowania leku po 21 latach (długoterminowe efekty były bowiem oceniane na próbie osób uczestniczących w badaniach klinicznych jeszcze przed wprowadzeniem leku).

Podstawę rejestracji leku stanowią badania kliniczne trwające 2 lub 3 lata – prowadzone są jako badania randomizowane, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo. Badania takie pozwalają na ocenę krótkoterminowych korzyści ze stosowania interferonów w przebiegu stwardnienia rozsianego. Ponieważ choroba wiąże się z procesem zapalnym, demielinizacją, a z czasem utratą aksonów, podstawowymi kryteriami oceny w badaniach rejestracyjnych (i celem terapii) jest zmniejszenie ilości rzutów choroby, wydłużenie okresu sprawności mierzonyj za pomocą skali EDSS, redukcja postępu niepełnosprawności i poprawa obrazu choroby w badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego (badania z kontrastem pokazują ilość nowych ognisk zapalnych).

Większość badaczy prowadzących badania długookresowe podkreśla, iż podlegają one pewnym ograniczeniom. W badaniach długookresowych nie mamy możliwości oceny poszczególnych grup w porównaniu z grupą placebo, ponieważ chorzy niechętnie zgadzają się na dłuższe badania z próbą placebo (ryzyko pozostawania bez leku), zaś widząc pozytywne potwierdzone efekty terapii interferonami, nieetycznym jest pozostawianie pacjenta bez leku przez dłuższy okres niż badania rejestracyjne (wszystkie badania długookresowe podkreślają to ograniczenie).

Badacze w prowadzonej 16-letniej analizie dla interferonu beta 1b dotarli do 88,2% chorych uczestniczących w pierwotnym badaniu (328 osób spośród 372 uczestniczących w badaniu). Ponieważ po badaniu pierwotnym chorzy przez różną ilość czasu otrzymywali lek, badacze zdecydowali się podzielić pacjentów na 3 podgrupy – 1) otrzymujących lek przez mniej niż 10% czasu <10% ; 2) otrzymujących lek przez 10-79% czasu oraz 3) otrzymujących lek przez powyżej 80% czasu badania >80%. Mediana czasu ekspozycji na interferon wynosiła 7,9 lat. Część chorych w tym okresie otrzymywała również inne leki immunomodulujące lub/i immunosupresyjne co może zakłócać wyniki badania ale w badaniach długookresowych jest nie do uniknięcia.

Dla interferonu 1b (Ebers, Goodin): Postęp niesprawności w grupie leczonych i czas od diagnozy do uzyskania EDSS 6 był znacząco szybszy u osób krócej leczonych <10% (8,3 lata) niż 10-79% czasu (10,5 roku) i >80% czasu (13,6 roku) co daje różnicę 5,3 roku, jednak autorzy zwracają uwagę, iż są to dane nieistotne statystycznie (zbyt mała próba badanych w poszczególnych grupach). Później rozwijała się wtórnie postępująca choroba (SPMS) w grupie dłużej leczonych.

Badacze zauważyli również różnice we współczynniku śmiertelności chorych leczonych interferonem i będących w grupie placebo. Wśród 35 chorych którzy zmarli na przestrzeni 16 lat długookresowego studium 20 osób należało do grupy placebo (18,3%), 9 osób otrzymywało niższą dawkę interferonu (8,3% zmarło), zaś w okresie 16 lat od studium zmarło 6 pacjentów (5,4%) znajdujących się w grupie otrzymującej najwyższą dawkę leku (250). Badacze podkreślili doniosłość tego odkrycia i konieczność kontynuacji badania nad długością życia w kontekście stosowania interferonów dla analizy 21-letniej.

Analiza 21-letnia (badanych 366 osób spośród 372 chorych z badania rejestracyjnego) pokazała jeszcze większą różnicę ryzyka zgonu między leczonymi w badaniu a grupą placebo. Ryzyko zgonu w grupie osób leczonych było mniejsze o 46,8% u osób przyjmujących lek w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu Goodina (Goodin et al. – Cause of death in MS: long term follow up of randomised cohort, 21 years after the start of the pivotal lfb-1b study) mediana stosowania leku w momencie oceny w grupie pacjentów wyniosła 13,3 roku (średnia 12,1), zaś 80% pacjentów przyjmowało lek przez co najmniej 10 lat. Porównanie grupy placebo z grupą leczoną pokazuje, iż w grupie placebo badacze zaobserwowali większą śmiertelność w ogóle, jak również większą śmiertelność z powodów związanych ze stwardnieniem rozsianym (szczególnie infekcje płucne).

Dane długookresowe wskazują również, że wczesne zastosowanie terapii w perspektywie długoterminowej może mieć wpływ na redukcję postępu niepełnosprawności, lepszą jakość życia, lepszy stan zdrowia (Bermel; Goodin; Kappos; Trojano).

Badanie efektywności kosztowej “Cost-Effectiveness Analysis of Interferon Beta-1b for the Treatment of Patients With a First Clinical Event Suggestive of Multiple Sclerosis” (Caloyeras et al.) przeprowadzone w Szwecji wskazuje na efektywność kosztową wcześniej podjętej terapii w opóźnianiu okresu przejścia choroby w postępującą.



Badania długookresowe preparatów są też ważnym elementem oceny bezpieczeństwa terapii i raportowania skutków niepożądanych. Badacze w większości badań podkreślają w odniesieniu do efektów niepożądanych, iż nie wystąpiły żadne nowe i nieprzewidziane działania niepożądane niż te wykryte w badaniu z próbą placebo (rejestracyjnym)."

**\*\* [REDACTED] - własne stanowisko w sprawie finansowania Betaferonu we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych:**

„Środowisko pacjentów reprezentowanych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego wyraża 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.

Dla pacjentów zagrożenie utratą terapii i świadomość, iż w przypadku zakończenia programu NFZ nie będą w stanie samodzielnie finansować leku, jest powodem dużego lęku i obaw o pogorszenie stanu zdrowia i postępu niepełnosprawności. Należy zauważyć, iż stwardnienie rozsiane uznane jest za chorobę przewlekłą, dlatego zdaniem środowiska pacjentów powinna być ona finansowana ze środków publicznych, jeśli przynosi pożądane skutki.

Wielu pacjentów kontaktujących się z Polskim Towarzystwem Stwardnienia Rozsianego informuje, iż dzięki terapii pozostają oni sprawni, aktywni, ich choroba nie postępuje, a co za tym idzie mogą pełnić normalnie funkcje społeczne (praca zawodowa, edukacja, aktywne i samodzielne życie) i rodzinne (rodzicielstwo, niezależność od opieki bliskich).

Środowisko pacjentów, ale również kadra medyczna z dużą nadzieją i radością przyjęła opinię prezesa AOTM wyrażoną w ubiegłym roku, jednoznacznie rekomendującą leki z grupy interferonów i octan glatirameru do stosowania bez administracyjnego ograniczenia czasowego terapii. Opinia ta jest zgodna z większością rekomendacji agencji oceny z innych krajów, jak również europejską i światową praktyką kliniczną.

Badania długookresowe preparatów są też ważnym elementem oceny bezpieczeństwa terapii i raportowania skutków niepożądanych. Badacze w większości badań podkreślają w odniesieniu do efektów niepożądanych, iż nie wystąpiły żadne nowe i nieprzewidziane działania niepożądane niż te wykryte w badaniu z próbą placebo (rejestracyjnym).

Jakkolwiek AOTM nie występuje w obecnej ocenie o dane pozostałych preparatów z grupy interferonów, PTSR stoi na stanowisku, iż wszystkie preparaty stosowane obecnie w leczeniu do 60 miesięcy w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” (oceniane wcześniej Avonex i Copaxone, jak również jeszcze nie oceniane Rebif, Extavia) powinny być docelowo stosowane w ww. wskazaniu bez ograniczenia czasu terapii z powodów administracyjnych. Jest to szczególnie istotne dla pacjentów leczonych skutecznie w ramach programu lekowego preparatami innymi niż wskazane w przedmiotowej ocenie. Referencje bibliograficzne dla tych leków również zostały uwzględnione.”

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25 kwietnia 2014 roku znak: MZ-PLR-460-20838-2/KB/14 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Betaferon (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN 5909990619375.

Wnioskowane wskazanie: „U pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby” (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy).

### Problem zdrowotny

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM, jako I linię leczenia zalecają stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby. Zalicza się do nich produkty lecznicze zawierające następujące substancje czynne: IFNB-1a (i.m. i s.c.), IFNB-1b lub GA. Wszystkie odnalezione wytyczne nie wskazują jednakże konkretnego leku, który powinien być zastosowany w pierwszej kolejności. Wg najnowszych wytycznych ww. terapię mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W żadnej z rekomendacji nie zdefiniowano maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia, natomiast podano w nich, iż leczenie preparatami immunomodulującymi powinno trwać tak długo jak długo stosowana terapia jest skuteczna i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Podobnie w opinii ekspertów zarówno IFNB ja i GA należą do standardu postępowania w RRSM. Żadna z technologii alternatywnych nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych w terapii RRMS powyżej 60 miesięcy.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Załączona do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Betaferon analiza kliniczna, dotyczyła oceny skuteczności długoterminowej terapii interferonem beta (IFNB-1b i IFNB-1a) oraz octanem glatirameru u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Ze względu na fakt, iż autorzy przedłożonej AKL nie odnaleźli, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, randomizowanych badań klinicznych, które spełniałyby kryteria włączenia do tejże analizy, jako dowody na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, zaprezentowali oni badania o najwyższym możliwym stopniu wiarygodności, w których czas obserwacji/interwencji obejmował horyzont 6 lat i więcej. Ostatecznie wnioskodawca włączył, w przebiegu wykonanego przeglądu systematycznego, 13 badań obserwacyjnych

(opisanych w 19 publikacjach). W AWA przedstawiono jedynie szczegółowy opis tych badań, które odnosiły się bezpośrednio do wnioskowanego produktu leczniczego lub do poszczególnych leków modyfikujących przebieg choroby. Ponadto musiały one pochodzić z badań o jak największej liczebności populacji chorych na RRMS, oraz być dostępne dla dwóch ramion badania, przy czym grupą porównawczą nie musiał być inny lek modyfikujący przebieg choroby, zaś mogła ją stanowić również krótsza terapia badaną, w konkretnym badaniu interwencją (prowadzona przez mniej niż 5 lat). Szczegółowe wyniki pochodzące z pozostałych badań, w tym tych, w których badano skuteczność IFNB łączenie (niezależnie od jego rodzaju) znajdują się w AKL wnioskodawcy. W związku z powyższym w AWA opisano 5 badań: IFNB MS (*Ebers 2010, Reder 2010*), *Patti 2006*, PRISMS (*Kappos 2006*), ASSURANCE (*Bermel 2010*) oraz Copolymer-1 (*Ford 2010, Ford 2006, Johnson 2005, Johnson 2003, Wolinsky 2001*). W badaniach PRISMS, ASSURANCE i Copolymer-1 populację stanowili pacjenci pierwotnie zrandomizowani do badań klinicznych, którzy następnie przeszli do długoterminowej, otwartej fazy obserwacji (*follow-up*). Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników.

#### Skuteczność długoterminowej terapii IFNB-1b i komparatorów w okresie dłuższym niż 60 miesięcy

##### – Niepełnosprawność ruchowa wg oceny punktowej w skali EDSS

Na podstawie wyników badania IFNB MS odnoszących się do skuteczności INFB-1b w zależności od czasu jego stosowania (*Ebers 2010*), stwierdza się, że szansa odnotowania  $\geq 6$  punktów w skali EDSS jest w mniejsza w grupie pacjentów leczonych INFB-1b przez  $\geq 12,8$  roku względem grupy pacjentów leczonych INFB-1b w okresie krótszym niż 1,6 roku, niemniej różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (OR=0,88;95%CI:0,36;2,20; p=0,792).

Podjmując próbę podsumowania wyników badań, których celem była ocena skuteczności komparatorów dla INFB-1b (INFB-1a oraz GA) można w dużym uogólnieniu stwierdzić, że szansa odnotowania 4, 6, 7 lub 8 punktów w skali EDSS była mniejsza w przypadku:

- pacjentów leczonych INFB-1a w dawce 44  $\mu$ g względem pacjentów poddanych odroczoneму leczeniu INFB-1a (dla wyniku 4 punkty w skali EDSS; badanie PRISMS, 7-8-letni okres obserwacji),
- pacjentów obecnie stosujących INFB-1a względem pacjentów obecnie nie stosujących INFB-1a (dla wyniku 4, 6 i 7 punktów w skali EDSS; badanie ASSURANCE, 15-letni okres obserwacji),
- pacjentów kontynuujących leczenie GA względem pacjentów wycofanych z leczenia GA (dla wyniku 4, 6 i 8 punktów wg EDSS; badanie Copolymer-1, 10-cio i 15-letni okres obserwacji),

przy czym jedynie w badaniu ASSURANCE (*Bermel 2010*) różnica między badanymi grupami była istotna statystycznie.

Szansa odnotowania 4, punktów wg EDSS była większa w przypadku:

- pacjentów leczonych INFB-1a w dawce 22  $\mu$ g względem pacjentów, u których leczenie INFB-1a było odroczone (dla wyniku 4 punkty wg EDSS; badanie PRISMS, 7-8-letni okres obserwacji)
- pacjentów kontynuujących leczenie GA względem pacjentów wycofanych z leczenia GA (dla wyniku 4 punkty wg EDSS, badanie Copolymer-1, 10-letni okres obserwacji),

jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

##### – Niepełnosprawność ruchowa wg zmiany oceny punktowej w skali EDSS

Wyniki 6-letniej obserwacji przeprowadzonej w ramach badania *Patti 2006*, w którym porównywano skuteczność INFB-1b względem INFB-1a, sugerują przewagę INFB-1b nad INFB-1a w odniesieniu do punktu końcowego wzrost punktacji w skali EDSS o  $\geq 1$  (OR=0,89;95%CI:0,43;1,83;p=0,748) oraz punktu końcowego obniżenie punktacji w skali EDSS o  $\leq 1$  lub brak zmiany w punktacji (OR=1,13; 95%CI:0,55;2,32;p=0,748), przy czym różnica pomiędzy badanymi grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Dodatkowo w badaniu Copolymer-1 (*Johnson 2003, Johnson 2005*), w którym oceniano skuteczność GA wykazano, że zarówno w 6-cio jak i 8-letnim okresie obserwacji, szansa wzrostu punktacji w skali EDSS o  $\geq 1$  jest niższa wśród pacjentów stale leczonych GA względem pacjentów, u których stosowano odroczone leczenie GA, jednak różnica między grupami pacjentów była nieistotna statystycznie.

Jednocześnie wyniki badania ASSURANCE (Bermel 2010), w którym oceniano skuteczność INFB-1a oraz badania Copolymer-1 (Johnson 2003, Johnson 2005), w którym oceniano skuteczność GA, wykazały, że w 15-letnim okresie obserwacji szansa choroby stabilnej jest wyższa wśród pacjentów obecnie stosujących INFB-1a względem pacjentów obecnie nie stosujących INFB-1a oraz podobnie w 6-cio i 8-letnim okresie obserwacji szansa choroby stabilnej jest wyższa w grupie pacjentów stale leczonych GA względem pacjentów, u których terapia GA była odroczone. Różnice między grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

– *Niepełnosprawność ruchowa wg średniej różnicy wyników w skali EDSS*

Na podstawie wyników badania Patti 2006, w którym porównywano skuteczność INFB-1b względem INFB-1a w 6-letnim okresie obserwacji stwierdza się nieistotne statystycznie różnice między grupami względem średniej różnicy wyników odnotowanych w skali EDSS w odniesieniu do wartości początkowej dla grupy pacjentów leczonych INFB-1b i INFB-1a z zaznaczoną przewagą INFB-1b (MD=-0,04;95%CI:-0,53;0,45; p=0,87).

W badaniach, których celem była ocena skuteczności wybranych przez wnioskodawcę komparatorów (INFB-1a oraz GA) wykazano, że w grupie pacjentów obecnie stosujących INFB-1a w 15-letnim okresie obserwacji (badanie ASSURANCE, Bermel 2010) oraz w grupie pacjentów kontynuujących leczenie GA w 15-sto, 10-cio i 8-letnim okresie obserwacji (badanie Copolymer-1 – Ford 2010, Ford 2006, Johnson 2005) średnia różnica wyników wg skali EDSS wyznaczona względem wartości początkowej była niższa niż, odpowiednio, w grupie obecnie nie stosującej INFB-1a oraz wycofanej z leczenia GA. Różnice między grupami były istotne statystycznie jedynie w przypadku badania Copolymer-1 w 10-letnim okresie obserwacji (kontynuujący leczenie GA vs wycofani z leczenia GA: MD=-0,44;95%CI:-0,87;-0,01;p=0,04) oraz badania ASSURANCE w 15-letnim okresie obserwacji (obecnie stosujący INFB-1a vs obecnie nie stosujący INFB-1a: MD=-1,0;p=0,011).

– *Progresja do SPMS (wtórnie – postępująca postać stwardnienia rozsianego, ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis)*

Wyniki analizy skuteczności IFNB-1b przedstawione w badaniu IFNB MS w 16-letnim okresie obserwacji, w którym porównywano IFNB-1b stosowany przez  $\geq 12,8$  roku względem INFB-1a stosowanego przez  $< 1,6$  roku (Ebers 2010) oraz w badaniu Patti 2006, w którym porównywano INFB-1b względem INFB-1a w 6-letnim okresie obserwacji wykazały nieistotne statystycznie różnice w szansie wystąpienia progresji choroby do wtórnie-postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS) na korzyść INFB-1b stosowanego przez  $\geq 12,8$  roku względem INFB-1a stosowanego przez  $< 1,6$  roku (OR=0,77; 95%CI:0,29;2,00; p=0,586) oraz na korzyść IFNB-1b w porównaniu z INFB-1a (OR=0,96; 95%CI:0,44;2,10;p=0,914).

W badaniu Copolymer-1 (Ford 2010) przeprowadzonym w 15-letnim okresie obserwacji wykazano, że w przypadku kontynuacji leczenia GA szansa wystąpienia progresji do SPMS jest wyższa niż w przypadku grupy pacjentów wycofanych z leczenia GA, a różnica pomiędzy badanymi grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej (OR=2,40;95%CI:1,31;4,39;p=0,004).

– *Brak rzutów choroby*

Wyniki badania Patti 2006, w którym w 6-letni okresie obserwacji porównywano skuteczność INFB-1b względem INFB-1a wskazują na większą szansę wystąpienia punktu końcowego: brak rzutów choroby w grupie pacjentów leczonych INFB-1a, jednak różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (OR=0,97;95%CI:0,27;3,52;p=0,958).

Ocena skuteczności komparatorów dla IFNB-1b wybranych przez wnioskodawcę (IFNB-1a oraz GA) wyrażona za pomocą punktu końcowego: brak rzutów choroby wykonana w ramach badania PRISMS w 7-8-letnim okresie obserwacji (Kappos 2006) dostarcza dowodów, iż szansa obserwacji tego punktu końcowego jest wyższa wśród pacjentów leczonych INFB-1a w dawce 22 i 44  $\mu\text{g}$  względem pacjentów, u których leczenie INFB-1a było odroczone. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie dla porównania uwzględniającego INFB-1a w dawce 44  $\mu\text{g}$  (OR=2,63;95%CI:1,12;6,17;p=0,019). Podobnie w badaniu Copolymer-1 w 6-cio i 8-letnim okresie obserwacji (Ford 2006, Johnson 2003) szansa wystąpienia braku rzutu choroby była wyższa wśród pacjentów stale leczonych GA względem pacjentów, u których leczenie GA było odroczone. Różnica między badanymi grupami nie była istotna statystycznie.

– *Różnica rocznej częstości rzutów choroby*

W badaniu Patti 2006 przeprowadzonym w 6-letnim okresie obserwacji wykazano, że różnice w rocznych średnich częstościach rzutów choroby, mierzonych na początku i na końcu badania, były zbliżone w obu grupach chorych porównywanych w badaniu: INFB-1b i INFB-1a, i wynosiły odpowiednio 0,9 (p<0,0001) oraz 0,99 (p<0,0001).

Dla porównania IFNB-1a w dawce 22 oraz 44 µg względem odroczonego leczenia IFNB-1a w 7-8-letnim okresie obserwacji (badanie PRISMS, *Kappos 2006*) średnia wartość częstości rzutów choroby oceniona na koniec badania była niższa w grupie pacjentów leczonych IFNB-1a w dawce 22 oraz 44 µg; podobnie dla porównania grupy pacjentów aktualnie stosujących GA względem grupy pacjentów wycofanych z leczenia GA w 15-letnim okresie obserwacji średnia wartość częstości rzutów choroby oceniona na koniec badania była niższa w grupie pacjentów aktualnie stosujących GA (badanie Copolymer-1, *Ford 2010*).

– *Zmiany w obrazie MRI*

W populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania PRISMS (*Kappos 2006*) mediana procentowego wzrostu liczby zmian T2-zależnych w 8-letnim okresie obserwacji była niższa w grupie pacjentów leczonych IFNB-1a w dawce 22 µg i 44 µg w porównaniu z grupą pacjentów, u których zastosowano odroczone leczenie IFNB-1a. Wyniki przedstawiają się następująco: IFNB-1a (22 µg): 5; IFNB-1a (44 µg): 17,4 vs odroczone leczenie IFNB-1a – 24,5). Wyniki skuteczności octanu glatirameru w populacji pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do badania Copolymer-1 (*Wolinsky 2001*) w odniesieniu do punktu końcowego: co najmniej jedna zmiana Gd+ dowodzą, że szansa obserwacji tego punktu końcowego jest niższa w grupie pacjentów stale leczonych GA w porównaniu z grupą pacjentów, w której zastosowano odroczone leczenie GA, a różnica między ramionami badania była istotna statystycznie (**OR=0,41 (95% CI: 0,19; 0,89), p=0,024**).

– *Dodatkowa analiza w populacji pediatrycznej*

Zgodnie z wynikami badania *Ghezzi 2009*<sup>27</sup>, w którym oceniono skuteczność IFNB-1b, IFNB-1a oraz GA w populacji pediatrycznej obejmującej pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego rozpoczynających leczenie przed ukończeniem 16. roku życia, w populacji pacjentów powyżej 12 r.ż. w każdej z analizowanych podgrup zaobserwowano poprawę indeksu rzutów choroby w stosunku do wartości wyjściowej. W przypadku pacjentów z podgrupy IFNB-1a s.c./ IFNB-1b s.c. na podstawie wyników badania można zaobserwować, że ocena punktowa niepełnosprawności w skali EDSS nieznacznie wzrosła względem wartości wyjściowej. Oznacza to, iż stan chorych uległ pogorszeniu (zwiększył się ich stopień niesprawności). Ponieważ w publikacji źródłowej nie zamieszczono wartości p mówiącej o istotności statystycznej dla poszczególnych wyników oraz ze względu na odmienne czasy oceny skuteczności końcowej nie jest możliwe porównanie między sobą wyników z poszczególnych ramion badania.

## Bezpieczeństwo stosowania

– *Bezpieczeństwo stosowania na podstawie badań klinicznych*

Dane dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa stosowania IFNB-1b przedstawiono jedynie w badaniu IFNB MS (publikacja *Reder 2010*) oraz badaniu *Patti 2006*:

IFNB MS: przyjmowanie IFNB-1b (Betaseron) przez ostatecznie 2 lata szesnastoletniego okresu obserwacji względem braku terapii tym typem IFN<sup>28</sup> (odpowiednio 69 vs 175 chorych) wiązało się występowaniem typowych dla IFNB zdarzeń niepożądanych, takich jak: objawy grypopodobne (31,9% vs 28,6%), gorączka (21,7% vs 24,0%), ból głowy (27,5% vs. 18,3%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia – obrzęk, zaczerwienienie, ból (81,2% vs 43,4%, p<0,0001), złe samopoczucie (23,2% vs 18,9%), ból mięśni (21,7% vs 16,6%) oraz podwyższony poziom transaminaz (10,1% vs 3,4). Nie zaobserwowano martwicy skóry. Wśród 28 chorych, którzy przez co najmniej 80% 16-letniego okresu obserwacji otrzymywali IFNB-1b w zarejestrowanej dawce (250 µg), częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska.

*Patti 2006*: podczas 6-letniego okresu obserwacji długoterminowe leczenie IFNB-1b (Betaferon) oraz -1a (Avonex) było dobrze tolerowane, przy czym 4 chorych, z grupy leczonej IFNB-1b, zakończyło wcześniej udział w badaniu ze względu na duże nasilenie reakcji w miejscu wstrzyknięcia (2 pacjentów) oraz znaczącego podwyższenia się poziomu aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej (2 chorych). W obu grupach łącznie najczęściej obserwowano: objawy grypopodobne, gorączkę, ból głowy (istotnie częściej w ramieniu IFNB-1a), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (istotnie częściej w ramieniu IFNB-1b), zmęczenie, ból mięśni, zwiększoną spastyczność oraz depresję.

<sup>27</sup> Zgodnie z informacją zawartą w AKL wnioskodawcy publikację *Ghezzi 2009* odrzucono z głównej analizy z uwagi na wysoki odsetek pacjentów zmieniających leczenie lub rezygnujących z leczenia podczas okresu obserwacji.

<sup>28</sup> Niektórzy chorzy, w tej grupie, otrzymywali inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak: IFNB-1a oraz octan glatirameru.

- *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa (na podstawie ChPL Betaferon oraz zasobów URPL, EMA oraz FDA)*

Zgodnie z treścią *ChPL Betaferon* do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, raportowanych po wprowadzeniu wnioskowanego leku do obrotu, należą: bóle stawów, niedokrwistość, tachykardia, niedoczynność tarczycy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie/zmniejszenie masy ciała, splątanie, krwotok miesięczkowy oraz pokrzywka, świąd i łysienie. Ponadto w początkowym okresie leczenia często występuje: zespół objawów grypopodobnych (takie jak: gorączka, dreszcze, bóle stawów, mięśni, głowy) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, ból, martwica).

Dodatkowo odnaleziono specjalne oświadczenie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) z dnia 24 lutego 2014 r., dotyczące występowania przypadków mikroangiopatii zakrzepowej po stosowaniu interferonów beta (w tym Betaferonu)<sup>29</sup>.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania preparatu Betaferon w porównaniu do innych leków I rzutu stosowanych w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego w grupie pacjentów kwalifikujących się do zmienionego programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego.

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej zastosowano technikę minimalizacji kosztów.



### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

<sup>29</sup> Oświadczenie wnioskodawcy: „Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie EMA nie da się wykluczyć, że występowanie zgłoszonych przypadków mikroangiopatii zakrzepowej nie jest związane ze stosowaniem interferonów beta. Po przeanalizowaniu zgłoszeń o przypadkach mikroangiopatii zakrzepowej u pacjentów stosujących interferon beta EMA zobowiązała podmioty odpowiedzialne dla preparatów Rebif, Avonex, Betaferon, Extavia do umieszczenia ostrzeżenia o możliwości wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej w ChPL preparatów. Ponadto ryzyko wystąpienia tych zdarzeń będzie dokładnie monitorowane w przyszłych raportach PSUR (Periodic Safety Update Reports).”

[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]



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

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

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnalezione polskie oraz światowe rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie terapii IFNB-1b jako I linii leczenia chorych na RRMS. W trakcie analizy pełnych tekstów rekomendacji nie odnaleziono informacji, które ograniczałyby czas trwania terapii IFNB. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie leczenia IFNB tak długo jak utrzymuje się efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane.

Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Neurologicznego IFNB (w tym Betaferon) oraz GA są lekami o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM, a wieloletnie obserwacje potwierdziły dość dobrą skuteczność tych leków, przy jednoczesnym braku narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii.



## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem zdrowotny

- Kurtzke 1983** Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability statusscale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444.
- Lewis 2012** *Neurologia Merritta* pod red. Lewis, Rowland. Elsevier 2012
- Loma 2011** Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:409-416.
- Losy 2013** Stwardnienie rozsiane pod red. J. Losy. Czelej 2013
- Pierzchała 2009** Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego; *Wiadomości lekarskie*, 2009, LXII, 1; 37-41;
- Pokryszko-Dragan 2010** Pokryszko-Dragan A. Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozsianego – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne. *Neurologia Dziecięca* Vo I. 19/2010, nr 37, 55-60 [http://www.ptnd.pl/nd/neurologia\\_37-55-60.pdf](http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf)
- Pugliatti 2006** Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 Jul;13(7):700-22.
- Selmaj 2005** Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. Tom 1, Nr 3 (2005)
- Selmaj 2011** Selmaj, J. *Neurol. Sci.*, 2011, 303:50-2
- Szczekliak 2013** Szczekliak A., Gajewski P. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013*
- Walczak 2008** Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A

#### Rekomendacje kliniczne

- (MSTCG), 2006, 2008** Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations EMSP - European MS Platform.
- AAN 2011** Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. 2011.
- ABN 2009** Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis Revised (2009) [http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN\\_MS\\_Guidelines\\_2009\\_Final%281%29.pdf](http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final%281%29.pdf)
- AWMF 2012** DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-050I\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2012-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf)
- Banwell 2011** Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient <http://www.sickkids.ca/brainnetwork/Portals/0/speakers/Banwell-nrneurol.pdf>
- CADTH/CEDAC 2013** Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013, Volume 1, Issue 2C.
- Ghezzi, 2010** The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010 Oct;16(10):1258-67.
- IPMSSG 2010** Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose [http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedstidning/2010/sygdomsmodificerende\\_behandling\\_af\\_multipel\\_sklerose.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedstidning/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm)
- IRF 2010** Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (NICE technology appraisal guidance 127). 2007 (2010), 2013 <http://www.nice.org.uk/Search.do?x=27&y=19&searchText=multiple+sclerosis&newsearch=true>
- PTN 2012** [http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=4&indeks\\_art=24&frazas=stwardnienie%20rozsiane](http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=4&indeks_art=24&frazas=stwardnienie%20rozsiane) [http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=33&indeks\\_art=360](http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=33&indeks_art=360)
- RACGP 2011** Multiple sclerosis. Diagnosis, management and prognosis <http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2011/December/201112sang.pdf>
- NICE 2004** Multiple Sclerosis National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary Care Royal College Of Physicians 11 St Andrews Place, London NW1 4LE

#### Analiza kliniczna

- IFNB MS** Ebers GC, Traboulsee A, Li D, Langdon D, Reider AT, Goodin DS et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010; 81:907-912
- PRISMS** Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Eralinna J-P, Forrestal F, Jongen P et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67(6):944-953.
- MSCRG (ASSURANCE)** Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*. 2010 May;16(5):588-96.
- Copolymer-1** Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler*. 2010 Mar;16(3):342-50.
- Ford C, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2006 Jun;12(3):309-20.
- Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8-year data. *Acta Neurol Scand* 2005; 111(1):42-47.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman AD, Lisak RP, Myers LW et al. Glatiramer acetate (Copaxone): Comparison of continuous versus delayed therapy in a six-year organized multiple sclerosis trial. *Multiple sclerosis* 2003; 9(6):585-591
- Wolinsky JS, Narayana PA, Johnson KP. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. *Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center*. *Multiple sclerosis* 2001; 7:33-41.
- Patti 2006** Patti F, Pappalardo A, Florio C, Politi G, Fiorilla T, Reggio E et al. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-Year results of an observational head-to-head study. *Acta neurologica Scandinavica* 2006; 113(4):241-247.
- Ghezzi 2009** Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, Mantia L et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci* 2009; 30:193-199.

**Analiza ekonomiczna**

**Bell 207** Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(3):245-261.

**Jankovic 2009** Jankovic SM, Kostic M, Radosavljevic M, Tesic D, Stefanovic-Stoimenov N, Stevanovic I et al. Costeffectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(7):556-562.

**Pan 2012** Pan F, Goh JW, Cutter G, Su W, Pleimes D, Wang C. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther* 2012; 34(9):1966-1976.

**Imani 2012** Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol* 2012; 11(3):87-90.

**Nikfar 2013** Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *DARU* 2013; 21(1):50.

**Rekomendacje refundacyjne**

**HAS 2010** Haute Autorite de Sante: COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 2 juin 2010: BETAFERON 250 µg /ml (interféron bêta-1b), poudre et solvant pour solution injectable, poudre en flacon + solvant en seringue préremplie + adaptateur pour flacon avec aiguille, B/15(CIP:377 202-2) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/betaferon\\_-\\_ct-4317.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/betaferon_-_ct-4317.pdf) (data dostępu: 05.05.2014)

**PBAC 2007** March 2007 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/026DF1B1EE08F24FCA257BF0001A066F/\\$File/Interferon%20beta.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/026DF1B1EE08F24FCA257BF0001A066F/$File/Interferon%20beta.pdf) (data dostępu: 05.05.2014)

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Analiza problemu decyzyjnego, [redacted] Warszawa 2014;
- Zal. 2. [redacted]; „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Analiza kliniczna; [redacted]
- Zal. 3. [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego,” Analiza ekonomiczna; [redacted] Warszawa 2014;
- Zal. 4. [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Analiza wpływu na budżet; [redacted] Warszawa 2014;
- Zal. 5. [redacted] „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Analiza racjonalizacyjna; [redacted] Warszawa 2014;
- Zal. 6. [redacted]; „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu długoterminowym postaci ustępująco-nawracającej stwardnienia rozsianego”, Odpowiedź na pismo nr MZ-PLR-460-20838-4/KB/14; [redacted] Warszawa 2014