



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Extavia (interferon beta-1b)
we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego
(ICD-10: G35)
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-18/2014

Data ukończenia: 12.07.2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: Novartis Poland 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: Novartis Poland Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>ACTH – hormon adrenokortykotropowy</p> <p>Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AKL – analiza kliniczna</p> <p>ARR- (ang. <i>annual relapse rate</i>) roczna częstość rzutów choroby</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CIS – (ang. <i>Clinically Isolated Syndrome</i>) klinicznie izolowany zespół</p> <p>CUA- (ang. <i>cost-utility analysis</i>) analiza kosztów-użyteczności</p> <p>EDSS – (ang <i>Expanded Disability Status Scale</i>) skala uszkodzeń układu nerwowego Kurtzkiego</p> <p>EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>)Europejska Agencja Leków</p> <p>FDA – (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)Agencja Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki</p> <p>FS – (ang. <i>functional system</i>) układ czynnościowy</p> <p>i.m. – (łac. <i>infectio intramuscularis</i>) iniekcja domięśniowa</p> <p>IFN-5Y- IFNB-1b (Extavia) stosowany do 5 lat</p> <p>IFNB – interferon beta</p> <p>IFNB-EXT- IFNB-1b (Extavia) stosowany powyżej 5 lat w terapii RRMS</p> <p>INFB-1a – interferon beta-1b</p> <p>INFB-1b – interferon beta-1a</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy</p> <p>MRI – (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego</p> <p>NICE – (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska agencja HTA</p> <p>PL – program lekowy</p> <p>PLC - placebo</p> <p>PPMS – (ang. <i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>) pierwotnie przewlekłe postępujące stwardnienie rozsiane</p> <p>PRAC – (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>) Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii</p> <p>PRMS – (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i>) postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane</p> <p>RCT – (ang. <i>randomized clinical trial</i>) randomizowane badanie kliniczne</p> <p>RMP – (ang. <i>The Risk Management Plan</i>) plan zarządzania ryzykiem</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne;</p> <p>RRMS – (ang. <i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>) rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego</p> <p>s.c. – (łac. <i>infectio subcuanea</i>) podanie podskórne</p> <p>SM – (łac. <i>Sclerosis Multiplex</i>) stwardnienie rozsiane</p> <p>SPMS – (ang. <i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>) wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane</p> <p>Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p>
--

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	37
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	50
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	52
5. Ocena analizy wpływu na budżet	53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	56
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	56

5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	60
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	60
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	64
9.1. Rekomendacje kliniczne	64
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	65
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	66
<hr/>	
11. Opinie ekspertów.....	67
12. Kluczowe informacje i wnioski	69
13. Źródła.....	75
14. Załączniki	76

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

22.05.2014r.
MZ-PLA-460-16752-101/KK/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: **Extavia (interferon beta-1b)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml., kod EAN 5909990650996

Wnioskowane wskazanie: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60miesiący).

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)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Ltd.
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Bayer Pharma AG – Betaferon (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 22 maja 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministerstwa Zdrowia z dnia 22 maja 2014 r., pismo znak MZ-PLA-460-16752-101/KK/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 (...) produktów leczniczych:

- **Extavia (interferonum beta-1b)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml., kod EAN 5909990650996;

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)”, (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 4 czerwca 2014 r., znak AOTM-OT-4351-17(11)/MS/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, po czym MZ w piśmie z dnia 10 czerwca 2014 znak: MZ-PLR-460-20834-2/MP/14 (data wpływu do Agencji 12 czerwca 2014) wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Następnie zgodnie z pismem z dnia 23 czerwca 2014 r. znak MZ-PLR-460-20834-3/MP/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:

- [REDAKTOWANE]; „Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozсіяnego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat”, analiza kliniczna, Wersja 1.1; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 czerwca 2014 r.;
- [REDAKTOWANE]; „Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozсіяnego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat”, analiza ekonomiczna, Wersja 1.1; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 czerwca 2014;
- [REDAKTOWANE]; „Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo - remisyjną stwardnienia rozсіяnego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat”, analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 czerwca 2014 r.;
- [REDAKTOWANE]; „Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo – remisyjną stwardnienia rozсіяnego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat”, analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 17 kwietnia 2014.

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. Produkt leczniczy Extavia jest po raz pierwszy przedmiotem oceny AOTM. W Agencji wcześniej przeprowadzono ocenę innego preparatu zawierającego interferon beta-1b (Betaferon). Szczegóły wydanych dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia (interferon beta-1b) oraz dotyczące finansowania IFNB ogólnie

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Interferon beta -1b		
Stanowisko RP nr 174./2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. \	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b), (...), powyżej 60 miesięcy, we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozсіяnego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, w ramach (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)” <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Nr 147/2014 z dn. 9 czerwca 2014 r.	wnosi uwagi do programu lekowego <u>Uzasadnienie:</u> (...) Betaferon (interferon beta-1b) jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w linii leczenia stwardnienia rozlanego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkunastoletnim została częściowo wykazana w badaniach klinicznych i uważa się iż u części osób terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS.	objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (...) i wydawanie go pacjentom w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60. miesiąca terapii, we wskazaniu: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby. W opinii polskich ekspertów klinicznych, finansowanie terapii produktem leczniczym Betaferon powyżej 60 miesięcy, jest celowe pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia
Interferon beta		
Stanowisko RK Nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r. ¹	<u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych <u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje pozytywne stanowisko odnośnie finansowania Interferon beta 1-a w ramach TPZ leczenia stwardnienia rozlanego. Zmiany w zapisach TPZ dotyczą min. obniżenia wieku dla terapii poniżej 16 roku życia i wydłużenia maksymalnego czasu leczenia do 5 lat.	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. <u>Uzasadnienie:</u> W ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, Wnioskowany projekt programu zdrowotnego poprawia obecną sytuację w zakresie dostępu pacjentów do terapii, poprzez rozszerzenie grupy docelowej (...)
Stanowisko RK nr 85/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji nr 70/2011 z dn. 26 września 2011 r.	<u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. <u>Uzasadnienie:</u> Negatywne stanowisko Rady ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji programu	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, mając na uwadze prace nad nowelizacją programu zdrowotnego „leczenie stwardnienia rozlanego”, oraz zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (...), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących..
Uchwała RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r.	<u>Uchwała:</u> Rada rekomenduje finansowanie Interferon beta 1-a ze środków publicznych pod następującymi warunkami: ograniczenia kosztów zakupu leków; ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną; prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. <u>Uzasadnienie:</u> Interferon beta 1-a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.	nd

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu stwardnienia rozlanego (SM). Przedmiotem oceny Agencji były inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu stwardnienia rozlanego (SM). Dotyczyły one technologii stosowanych obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”: octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone) oraz interferonu beta-1a (Avonex – podanie domięśniowe i Rebif – podanie podskórne).

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

Tabela 2. Wczesniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczace swiadczen 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 rozlanego	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z dnia 5 maja 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 20 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie: Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozlanego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została dokładnie określona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS.</p> <p>W opinii wszystkich krajowych ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej MS powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia (...)</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Copaxone (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 rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.</p> <p>Uzasadnienie: Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozlanego (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..</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Zalecenia: Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu "Leczenie stwardnienia rozlanego", z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu dla octanu glatirameru</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego”.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego”. Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu.</p>
	<p>Uchwała RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych Copaxonu (octan glatirameru) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozlanego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami α lub β, a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu.</p> <p>Uzasadnienie: Octan glatirameru ma efektywność kliniczną podobną do interferonów, korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozlanego. Istnieje grupa pacjentów, którzy nie tolerują leczenia interferonami lub leczenie to jest u nich</p>	bd

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		nieskuteczne. (...)	
	Stanowisko RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2007 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie zaleca finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozlanego octanem glatirameru. <u>Uzasadnienie:</u> Brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.	bd
Interferon beta-1a			
Interferon beta-1a (Avonex) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego	Stanowisko RP nr 131/2014 z dn. 5 maja 2014 r. Rek. Prezesa Agencji Nr 116/2014 z dn. 5 maja 2014 r.	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (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 mies. preparatem Avonex (IFNB-1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozlanego (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. <u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w I linii (...)	<u>Rekomendacja:</u> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją 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 mies. w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.” <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. IFNB-1a w RRMS. W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego. Zastosowanie IFNB (w tym wnioskowanej technologii) jest terapią I-ego wyboru w leczeniu RRMS (...)
Rebif (interferon beta 1-a) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami.		Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, z wydawaniem go pacjentom bezpłatnie w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne. (...)	Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozlane

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

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

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

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

W przypadku rozpoznanego stwardnienia 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 patogeneza

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 wywołania autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego (...) Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ następnie CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendroglu i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych. (...) „W wyzwalaniu 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 kąpieli, 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 rozсіяnego opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wielogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

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

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
niedowład piramidowe	90	25
zaburzenia czucia	85	35
zaburzenia koordynacji	70	15
zaburzenia kontroli zwieraczy	65	1
zaburzenia ostrości widzenia	60	15
zawroty głowy	60	25
oczopląs	50	5
skurcze mięśniowe	50	1
zespół zmęczeniowy	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 niedowład czterokończynowego, z zajęciem ośrodk 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 ośrodk 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 Rozсіяnego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia². Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, 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

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

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 rozlanego 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>) EDSS	<p>Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia.</p> <p>Według skali:</p> <p>0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie 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, a bo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) 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 lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozlanego.</p>
Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <p>a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW),</p>

Nazwa skali	Opis skali
w stwardnieniu rozlanym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC	b) badanie koŹczyn g6rnych polega na pomiarze szybkoŹci ułożenia 9 patyczk6w w 9 odpowiadaj6cych im otworach (test 9-hole peg) c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuŹhu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

Rzut MS definiuje si6, jako wyst6pienie nowego objawu lub nasilenie juŹ istniej6cego, trwaj6ce ≥ 24 h, kt6re powoduje pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS. Objaw lub objawy, kt6re pojawiły si6 w czasie rzutu, mog6 ust6pi6 całkowicie, cz6sto jednak poprawa jest tylko cz6Źciowa i pozostaje zwykle pewien ubytek neurologiczny. Kolejne rzuty prowadz6 zwykle do narastania niesprawnoŹci.

W diagnostyce MS w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje si6:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, kt6re sprawdza jaki wpłwy choroba ma na ruch, odruchy i umiej6tnoŹci sensoryczne;
- badania MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*);
- badanie płynu m6zgowo-rdzeniowego drog6 punkcji ł6dŹwiowej (badanie na obecnoŹc pr6Źk6w oligoklonalnych);
- badania potencjał6w wywołanych – ang. *Evoked Potentials* (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

[Źródło: *Diagnoza wst6p do stwardnienia rozlanego (SM) 2008*³]

Do diagnostyki MS stosuje si6 obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem AmerykaŹskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego oraz Mi6dzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje si6 zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja Polmana *et al.*).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapi6:

- 1) rzut6w choroby, kt6re ma na celu minimalizacj6 zmian w obr6bie ukł6du nerwowego w okresie zaostrenia;
- 2) leczenia modyfikuj6cego przebieg choroby, maj6cego na celu zmniejszenie cz6ŹstoŹci wyst6powania rzut6w oraz wydłuzenie czasu trwania remisji, co jest zwi6zane ze spowolnieniem post6pu niepełnosprawnoŹci: leki immunomoduluj6ce, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, zwi6zanego ze znoszeniem objaw6w choroby takich jak spastycznoŹc, m6czliwoŹc, ból, zaburzenia czynnoŹci fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

[Źródło: *SzczekliŹk 2013, Losy 2013*]

Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegaj6ce nasileniu lub wyst6puj6ce *de novo* w trakcie rzutu mog6 ust6pi6 całkowicie lub cz6Źciowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Cz6Źciej zdarza si6 niepełna remisja objaw6w, przez co kolejne rzuty powoduj6 typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawnoŹci. W cz6Źci przypadk6w post6c RRMS moŹe przechodzi6 we wt6rnie post6puj6c6, charakteryzuj6c6 si6 (podobnie jak pierwotnie post6puj6c6) brakiem typowych okres6w zaostreni6, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objaw6w neurologicznych i stopnia niepełnosprawnoŹci. Czas rozwoju niepełnosprawnoŹci jest indywidualny i zaleŹy od aktywnoŹci procesu chorobowego.

Dzieci6ca i młodzi6cza post6c SM

Stwardnienie rozlane (SM) w 2,7-5% przypadk6w rozpoczyna si6 w wieku rozwojowym. Dzieci6ca i młodzi6cza post6c SM, ze wzgl6du na perspektyw6 wieloletniego przebiegu schorzenia, budzi szczeg6lne zainteresowanie zwł6szcza w kontekŹcie moŹliwoŹci leczenia immunomodulacyjnego.

U znacznej wi6kszoŹci pacjent6w pediatrycznych SM ma przebieg rzutowo-remisyjny (*relapsing-remitting*, RR). U ponad połowy z nich w ci6gu 12 miesi6cy od klinicznego ujawnienia si6 choroby dochodzi do kolejnego rzutu. Wczesny nawr6t choroby oraz cz6ste rzuty w jej pierwszym okresie stanowi6 niekorzystne czynniki prognostyczne, podobnie jak w przypadku dorosł6ch pacjent6w. Źrednia cz6ŹstoŹc rzut6w w postaci

³ http://www.msociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf (data dost6pu 29.05..2014 r)

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

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml., kod EAN 5909990650996
Substancja czynna	interferon beta-1b
Droga podania	iniekcja podskórna
Mechanizm działania	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.

[Źródło: ChPL Extavia]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 maja 2008, EU/1/08/454/002 i EU/1/08/454/008
Wnioskowane wskazanie	Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) (Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku dotyczy finansowania leczenia powyżej 60 mies. terapii)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Dorośli i młodzież w wieku 12-17 lat</u> Zalecana dawka Extavia: 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, co drugi dzień. Na początku leczenia zaleca się stopniowe zwiększanie dawki. Nie określono czasu trwania leczenia. Gdy pacjent nie reaguje na leczenie lub, mimo stosowania produktu leczniczego Extavia, pacjent będzie wymagał co najmniej 3 cykli leczenia hormonem adrenokortykotropowym (ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> - ACTH) lub kortykosteroidami w ciągu 1 roku, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Extavia. <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 17 lat otrzymujących produkt leczniczy Extavia w dawce 8,0 milionów j.m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych. Brak dostępnych danych na temat stosowania produktu leczniczego Extavia u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy podawać produktu leczniczego Extavia.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Extavia wskazana jest w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zostrzony i uzasadnia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego; ▪ pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; ▪ pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium

	choroby potwierdzonym rzutami.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ▪ Rozpoczęcie leczenia u pacjentki w ciąży; ▪ Pacjenci z ciężką depresją i (lub) myślami samobójczymi; ▪ Pacjenci z niewyrównaną chorobą wątroby.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

[Źródło: dokumenty refundacyjne]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	[Redacted]
Grupa limitowa	[Redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

[Źródło: dokumenty refundacyjne]

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma Novartis Europharm Ltd. Należy zauważyć, iż w Polsce ze środków publicznych refundowany jest również inny produkt leczniczy zawierający interferon beta-1b w dawce 250 mcg: Betaferon, podmiot odpowiedzialny Bayer Pharma AG.

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>

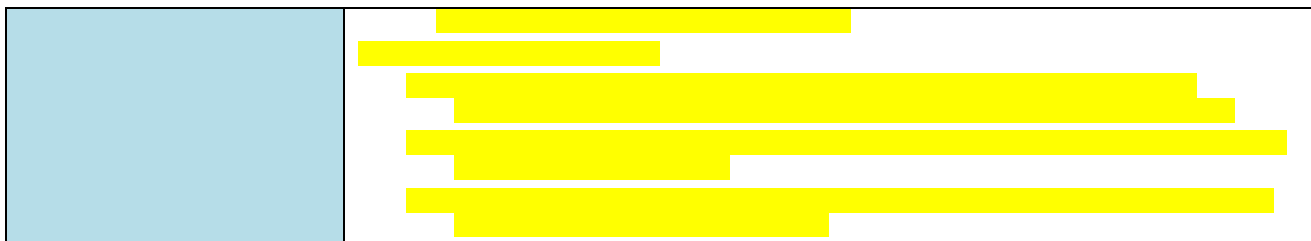
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103471s5185lbl.pdf (data dostępu 29.05.2014 r.)

[Redacted]

[Redacted]

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

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



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 (data wyszukiwania: 10.06.2014) 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)*.

Odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie IFN-beta głównie jako leczenia w pierwszej linii. W żadnej z 12 rekomendacji nie zdefiniowano maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia, zaś 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 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 (*NICE 2013*, *PTN 2012*) mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne metody terapii, np. leczenie natalizumabem.

Charakterystykę odnalezionych rekomendacji odnoszących się do standardów terapii RRMS przedstawiono w tabeli poniżej

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

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


Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
(IPMSSG) 2007, 2010				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	Nie podano. Należy monitorować pacjentów w celu potwierdzenia klinicznej skuteczności leczenia; pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia leczenia powinni być rozważeni jako kandydaci do leczenia drugiego rzutu; stosowanie terapii drugiego rzutu u dzieci i młodzieży powinno być ściśle monitorowane zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia stwardnienia rozsianego.
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 zamianę IFN-β na GA. U pacjentów z RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie lekami immunosupresyjnymi, można wdrożyć leczenie natalizumabem. Zgodnie z wytycznymi terapia natalizumabem może być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką, aktywną postacią RRMS, potwierdzoną przez przynajmniej dwa poważne rzuty choroby w ciągu roku. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wskazywanym w dokumencie EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid	Wytyczne wskazują, że terapia immunomodulująca danym preparatem powinna być kontynuowana przez taki okres czasu, w którym obserwowane są korzystne efekty terapeutyczne z jednoczesnym akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.
Niemcy Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF 2012	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia 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.	Nie podano. <u>Dotychczas nie ustalono minimalnego ani maksymalnego czasu leczenia.</u> Podano ogólne <u>zalecenia</u> dotyczące możliwych przyczyn <u>przerwania terapii interferonami</u> (i zastąpienia jej inną): ciąża, dowody na niepowodzenie leczenia (dwukrotne stwierdzenie obecności wysokiego miana przeciwciał neutralizujących - NAB). Jak dotąd brak jest zaleceń co do ryzyka prowadzenia długotrwałej terapii GA.

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
<p>Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2013</p>	<p>Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozlanego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej</p>	<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.). Odnośnie terapii IFN-β może być wdrożona pod warunkiem, że pacjent z RRMS spełnia następujące cztery warunki: może przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, miał co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat, jest w wieku 18 lat lub więcej, nie ma przeciwwskazań co do stosowania IFNB (rewizja 2004 r.).</p> <p>W maju 2012 r. pojawił się szkic aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego, treść sugeruje wzięcie pod uwagę części populacji pediatrycznej (powyżej 16 roku życia): Planowana data publikacji zaktualizowanych wytycznych: październik 2014 r.</p>	<p>Nie podano.</p> <p>Jest prawdopodobne, że u pacjentów z SM aktualnie rutynowo leczonych IFNB lub GA lub leczonych w ramach badania klinicznego, może dojść do <u>pogorszenia stanu zdrowia w przypadku przerwania leczenia</u>. Powinno się więc kontynuować <u>leczenie, chyba że lekarz w porozumieniu z pacjentem uznają, że należy przerwać leczenie z uwzględnieniem kryteriów</u> określonych dla odstąpienia od leczenia wydanych w Wytycznych Stowarzyszenia Brytyjskich Neurologów opublikowanych w styczniu 2001 roku. Dotyczy to również wszystkich uczestniczących pacjentów, którzy kończą badanie kliniczne (niezależnie, czy otrzymywali placebo czy aktywny lek) oraz kobiet, u których leczenie zostało przerwane z powodu ciąży.</p> <p>Pacjentom z SM, którym zaoferowano leczenie interferonem beta lub GA powinno się przekazać i omówić przed rozpoczęciem leczenia następujące <u>kryteria przerwania terapii</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. wystąpienie nietolerowanych przez pacjenta skutków ubocznych 2. zajście w ciążę lub staranie się o zajście w ciążę 3. wystąpienie dwóch rzutów choroby w okresie 12 miesięcy 4. przejście RRMS w postać wtórnie postępującą z obserwowanym wzrostem niepełnosprawności utrzymującej się powyżej okresu sześciu miesięcy <p>utrata zdolności poruszania się z pomocą lub bez pomocy, która utrzymuje się przez okres dłuższy niż sześć miesięcy.</p>
<p>Wielka Brytania Association of British Neurologists (ABN), 2009</p>	<p>Stwardnienie rozlane</p>	<p>Nie podano</p>	<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 (nieodpuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia z nawracającą postacią stwardnienia rozlanego.</p>	<p>Nie podano</p> <p>ABN podkreślają brak możliwości jednoznacznego określenia czasu trwania terapii modulującej RRMS. Decyzja dotycząca przerwania leczenia powinna być podejmowana indywidualnie, przy uwzględnieniu poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> •występowanie bardziej agresywnych rzutów o zwiększonej częstotliwości w stosunku do okresu przed zastosowaniem terapii (rozważenie terapii natalizumabem); przerwanie leczenia wydaje się również zasadne w przypadku, gdy częstość i nasilenie rzutów pozostają niezmiennione w stosunku do okresu przed zastosowaniem terapii, •rozwój SPMS z towarzyszącą niepełnosprawnością znacznego stopnia (EDSS ≥7 pkt), •pozytywny wynik testu na przeciwciała neutralizujące NAb, w szczególności gdy występuje w połączeniu z wyżej wymienionymi klinicznymi kryteriami <p><u>Decyzja o rozpoczęciu i przerwaniu leczenia jest podejmowana przez neurologa</u> w porozumieniu z pacjentem. Nie jest możliwe określenie dla wszystkich pacjentów kryteriów przerwania leczenia. Przedstawiono kilka kryteriów, które należy brać pod uwagę przy</p>


Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
				<p>podejmowaniu decyzji o przerwaniu leczenia:</p> <p>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.</p> <p>2. Rozwój wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z utratą zdolności do chodzenia (EDSS 7 lub więcej);</p> <p>1.3. Pozytywny wynik testu na przeciwciała neutralizujące interferonu beta (NAB), szczególnie jeśli ich poziom się utrzymuje na wysokim poziomie.</p>
<p>Dania Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010</p>	<p>Leczenie modyfikujące przebieg choroby – stwardnienie rozsiane</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie badania klinicznego III fazy</p>	<p>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.</p>	<p>Nie podano. <u>Leczenie interferonami beta należy przerwać</u>, jeśli pacjenci mają wysokie stężenie NAb we krwi oznaczone co najmniej w 2 pomiarach w 6-miesięcznych odstępach.</p>
<p>Australia Royal Australian College of General Practitioners – RACGP 2011</p>	<p>Stwardnienie rozsiane – diagnostyka, postępowanie, rokowanie</p>	<p>Badania kliniczne</p>	<p>RACGP wymienia leki stosowane w I linii leczenia RRMS: IFNB-1a, IFNB-1b, GA.</p>	<p>Nie podano.</p>
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013</p>	<p>Stwardnienie rozsiane-postać RRMS</p>		<p>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.</p>	<p>Nie podano.</p>
<p>USA American Academy of Neurology, 2002, 2011 (AAN)</p>	<p>Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego</p>	<p>Rekomendacja wydana na podstawie wieloośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III</p>	<p>AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu. W grupie IFN wyróżniono: IFN-beta-1b (Betaseron) oraz IFN-beta-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie IFN-beta, jak wykazano w badaniach, korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFN-beta jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał</p>	<p>Nie podano.</p>

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
			<p>neutralizujących NAb w organizmie pacjenta. Zwraca się uwagę, że 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
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	W ramach programu Lekowego leczenia stwardnienia rozsianego: interferon beta 1a: Avonex – 20% chorych i Rebif – 18% chorych interferon beta 1b: Betaferon – 40% chorych octan glatirameru: Copaxone – 20% chorych	Nie ma takiej technologii. Do I-szej linii leczenia stosowane są: interferon beta 1a, interferon beta 1b i octan glatirameru.	Ceny produktów leczniczych są porównywalne.	Skuteczność wcześniej wymienionych produktów leczniczych jest porównywalna.	Wszystkie wcześniej wymienione produkty lecznicze są rekomendowane w wytycznych postępowania zarówno w Polsce jak i na całym świecie.
Prof. dr hab. med. Adam Stępień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Ekspert nie przedstawił	Na rynku istnieje preparat Betaferon – odpowiednik Extavi i w tym wypadku zaistnieje korzystna konkurencyjność formy.	Aktualnie na rynku najtańszy jest Betaferon.	Wszystkie preparaty interferonu posiadają porównywalną skuteczność kliniczną.	Wszystkie preparaty objęte programem są rekomendowane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe, w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM.
	Avonex (Interferon beta-1a) Betaferon (Interferon beta-1a) Copaxone (octan glatirameru) Gilenya (fingolimod) Tysabri (natalizumab) Dane dotyczące odsetka pacjentów	Trudno w tej chwili racjonalnie przewidzieć.	Dane w posiadaniu NFZ.	Technologie z użyciem interferonu beta oraz octanu glatirameru charakteryzują się podobną skutecznością (zmniejszenie częstości rzutów choroby ok. 1/3). Technologia leczenia Gilenya (fingolimodem) oraz Tysabri	Wszystkie wymienione technologie są rekomendowane w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.

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
[REDAKTOWANE]	stosujących w/w leki są w posiadaniu NFZ.			(natalizumabem) (leki II linii) charakteryzują się wyższą skutecznością kliniczną, ale zarazem są obarczone większym ryzykiem (rozwoj PML, zaburzenia kardiologiczne).	
[REDAKTOWANE]	Octan glatirameru (Copaxone) – terapia I-liniowa w leczeniu SM, także w populacji dzieci i młodzieży.	Doustne leki stosowane w leczeniu SM (natalizumab, fingolimod, mitoxantron, rituximab), ale po ukończeniu badań klinicznych w populacji dzieci i młodzieży, głównie jako leki II rzutu.		Interferony beta	Interferony beta i octan glatirameru (H. Mitosek-Szewczyk „Stwardnienie rozsiane” w: „Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży” pod red. B. Steinborn, wyf. Bifolium, 2013).
[REDAKTOWANE]	Żaden lek nie jest refundowany powyżej 60 miesiąca leczenia SM.	Nie może być mowy o zastąpieniu, bo żadna terapia nie jest refundowana powyżej 60 miesiąca.	Trudno określić, bo leki kupowane są w przetargach.	Leki drugoliniowe: natalizumab, fingolimod, DM fumaran, alemtuzumab.	Poza Extavią i Rebifem rozszerzenie okresu refundacji powyżej 60 miesiąca powinno dotyczyć pozostałych preparatów interferonu beta tj. Avonex i Betaferon oraz glatiramer. Ponadto pozostałe zarejestrowane leki Tysabri, Gilenia, Tecfidera, Lemtrada i Aubagio również nie powinny mieć ograniczenia czasowego refundacji.
[REDAKTOWANE]	Betaferon, Avonex, Copaxone, Extavia, Rebif	Nie ma	Ceny zbliżone, wynikają z negocjacji	Podobna skuteczność preparatów: Betaferon, Avonex, Copaxone, Extavia, Rebif	-
[REDAKTOWANE]	Obecnie w Polsce, ze względu na zapis o ograniczonym czasie leczenia pacjentów (wbrew wytycznym międzynarodowym), brak jest aktywnego leczenia pacjentów w ww. wskazaniu (powyżej 60 miesięcy). Sytuacja ta naraża pacjentów z aktywną postacią choroby skutecznie leczonych w	Obecnie leczenie pacjentów powyżej 60 miesięcy lekami immunomodulującymi I rzutu nie jest dostępne w refundacji. Pacjenci po wyłączeniu z leczenia z powodu limitu czasu leczenia (60 miesięcy), mogą się	Preparaty z grupy interferonów i octan glatirameru posiadają podobne ceny. Obecnie na podstawie wskazań refundacyjnych nie są one dostępne polskiemu	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	Wg naszej wiedzy, wszystkie preparaty z grupy interferonów (Avonex, Rebif, Extavia, Betaferon) jak również octan glatirameru (Copaxone) są rekomendowane do stosowania w ww. wskazaniu.

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>ramach programu na utracenie efektu terapeutycznego uzyskanego dzięki leczeniu do 60 miesięcy czasu terapii.</p> <p>Zdaniem eksperta wszystkie aktualnie dostępne terapie I linii powinny być dostępne bez ograniczeń czasowych</p>	<p>zakwalifikować do leczenia II rzutu (fingolimod, natalizumab).</p> <p>Bardziej uzasadnione wydaje się zniesienie limitu czasowego dla leczenia I rzutu.</p>	<p>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 (...) wskazujące na nieefektywność budżetową nieleczenia ze względu na koszty niemedyce (opieka społeczna).</p>	<p>refundacji w ww. wskazaniu. Również ich cena jest podobna</p>	<p>Ocena Prezesa Agencji Oceny Technologicznych AOTM-OT-434-29/2013 jednoznacznie stwierdza, iż technologie te winny być stosowane tak długo, jak długo przynoszą efekty terapeutyczne. Również rekomendacje ekspertów zrzeszonych przy międzynarodowych organizacjach pacjenckich (EMSP, MSIF) rekomendują stosowanie ww. technologii medycznych tak długo, jak długo leczenie przynosi pożądane efekty terapeutyczne.</p> <p>Niestety, w związku z obecnymi zapisami programu lekowego, żaden z ww. leków nie jest stosowany w refundacji.</p>
	<p>Obecnie pacjent kończący 5 letnie leczenie immunomodulujące (niezależnie od stosowanego preparatu) ma trzy wyjścia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ubieganie się o ponowną kwalifikację do terapii. Przy czym jeżeli terapia była skuteczna, zmniejszona została liczba rzutów, to pacjent nie będzie spełniał kryteriów kwalifikacji; • Zbieranie własnych funduszy na kosztowne leczenie, co może okazać się bardzo nieskuteczne, gdyż leki te należą do kosztownych; • Rezygnacja z aktywnego leczenia. <p>Trudno określić dokładnie grupę pacjentów, która w tym roku kończy pięcioletnie leczenie. Takimi danymi powinien dysponować NFZ. My orietacyjnie, z informacji od chorych oceniamy łączną liczebność na wszystkich lekach immunomodulujących pierwszego rzutu na</p>	<p>Jeżeli 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 zasilenia się objawów choroby, bardzo toksyczną – cytostatyki.</p>	<p>Obecnie obowiązujący algorytm leczenia przedstawiono obok. Został on opracowany w oparciu o wskazania terapeutyczne leku (rejestracja EMA) i uzależnia dobór preparatu od progresji choroby. Jako leki pierwszego rzutu wymieniane są na równi interferon beta 1a i interferon beta 1b oraz octan glatirameru. Dobór preparatów do danego pacjenta powinien być indywidualny, jest zależny od ogólnego stanu zdrowia, przeciwwskazań u danego pacjenta oraz historii leczenia.</p> <p>Na przełomie tego roku EMA zarejestrowała kolejne preparaty do leczenia SM: Tecfidera, Lemtrada i Aubagio. Nie zostały one jeszcze uwzględnione w przedstawionym algorytmie. Posiadają one jednak takie same wskazania. Skuteczność Tecfidery była porównywana z octanem</p>	<p>Generalnie żadne wytyczne postępowania klinicznego nie mówią o kwasji leczenia po 5 latach. Określa się algorytm postępowania w zależności od progresji choroby, a nie czasu stosowania leku. Stąd trudno odnieść się do pytania. (...)</p> <p>W przypadku braku skuteczności leków 2 rzutu stosuje się cytostatyki np. mitoxantron.</p>

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
	około 1000 osób.			<p>glatirameru (nieznacznie wyższa) oraz placebo. Skuteczność Lemtrady porównywano z interferonem 1a (Rebif) – okazała się prawie dwukrotnie wyższa, a skuteczność Aubagio uznano za porównywalną do obecnie stosowanych terapii. (...)</p> <p>Należy przypuszczać, że wejście na rynek wspomnianych preparatów spowoduje zmiany w dotychczas stosowanym algorytmie. Trzeba jednak pamiętać, że interferon beta 1b to preparat najdłużej stosowany na rynku, zatem – ma przewagę nad nowymi lekami. Znany jest bowiem poziom bezpieczeństwa w długofalowym stosowaniu.</p>	

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	LF	WOF	PO	DS
Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780	3969	3969	B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1			
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4167,72	4376,11	4376,11			
	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4086,72	4291,06	4291,06			
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	1024.5, Interferonum beta 1b	2862	3005,1	3005,1			

PO – poziom odpłatności, DS – dopłata świadczeniobiorcy, WOF-wskazania objęte refundacją, LF- Limit finansowania, CD- Cena detaliczna, UCZ - Urzędowa cena zbytu Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy jako komparator dla stosowania produktu leczniczego Extavia, w terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM, bez administracyjnych ograniczeń czasowych, przyjęto *brak leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby po wcześniejszej długotrwałej skutecznej terapii*. Należy zauważyć, iż w dniu złożenia wniosku leczenie modyfikujące przebieg SM mogło być prowadzone przez maksymalnie 60 miesięcy (5 lat), zgodnie z programem lekowym „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10: G35)”. W związku z powyższym jako komparatory zostały wykluczone interferon beta-1a oraz octan glatirameru, ponieważ podobnie jak interferon beta-1b były one wówczas finansowane w ramach powyższego PL przez maksymalnie 60 mies., a celem przedłożonej AKL Wnioskodawcy była ocena długookresowej skuteczności IFNB-1b w okresie obserwacji powyżej 5 lat, w celu umożliwienia kontynuacji terapii chorym, którzy przekroczyli administracyjną granicę 5-let przebywania w programie.

Natomiast zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) finansowanie ze środków publicznych zarówno interferonu beta-1a (Avonex) jak i octanu glatirameru w ramach programu lekowego jest możliwe w okresie dłuższym niż 60 miesięcy. Mając na uwadze powyższe oraz treść wytycznych praktyki klinicznej, jak również opinii ekspertów, w opinii analityków AOTM wyбір komparatora był zasadny i zgodny ze stanem refundacji aktualnym na dzień złożenia wniosku.

W poniższej tabeli przedstawiono argumenty Wnioskodawcy uzasadniające wybór komparatora dla IFNB-1b we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
brak leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby* po wcześniejszej długotrwałej skutecznej terapii	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aktualną praktykę leczenia RRMS w Polsce definiuje przede wszystkim PL „Leczenia stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35),” w ramach którego dostępne są interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru** (nie odnaleziono żadnych aktualnych wytycznych leczenia SM w Polsce). ✓ Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia RRMS zalecają (bez wyszczególnienia linii leczenia) stosowanie interferonu beta 1-a, interferonu beta 1-b, fingolimodu, natalizumabu oraz octanu glatirameru. ✓ Jako komparatory wykluczone zostały zarówno interferon beta-1a, jak i octan glatirameru, ponieważ podobnie jak interferon beta-1b stosowane są one w ramach programu lekowego leczenia RRMS w I linii leczenia i finansowane są przez maksymalnie 60 miesięcy. 	Wyбір zasadny

* zgodnie z wnioskiem refundacyjnym: rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozсіяnego (RRMS);

** 3 podstawowe leki stosowane w Polsce w leczeniu I linii RRMS finansowane w ramach PL przez maksymalnie 60 miesięcy (5 lat) – po upływie tego czasu przerywa się udział w PL, nawet jeżeli stosowany lek jest w dalszym ciągu skuteczny

PL – program lekowy; RRMS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*) - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozсіяnego

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W toku wyszukiwania systematycznego Wnioskodawca zidentyfikował dwa przeglądy systematyczne (Lugaresi 2013 oraz Freedman 2009), do których włączono między innymi badania, z okresem obserwacji krótszym niż 5 lat oraz badania porównujące interferon beta-1b z komparatorem innym niż brak leczenia.

Ocena interferonu beta-1b we wnioskowanej populacji chorych nie stanowiła celu odnalezionych przeglądów systematycznych. Wnioskowanie autorów opracowań wtórnych zostało oparte o badania pierwotne z różnym okresem obserwacji oraz porównujących interferon beta-1b z różnymi komparatorami. W związku z faktem, iż odnalezione doniesienia nie mogą stanowić bezpośredniego dowodu skuteczności w analizowanym problemie decyzyjnym, odstąpiono w AWA od opisu ich wyników.⁴ Wyszukiwanie kontrolne Agencji,

⁴ W opracowaniu wtórnym Freedman 2009 oraz Lugaresi 2013 opisano wyniki badań pierwotnych, które w przebiegu przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono do analizy klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę i opisano w dalszej części AWA. Badania te stanowiły: badanie Patti 2006 (opisane w przeglądzie Freedman 2009) oraz Goodin 2012a (publikacja z badania LTF) opisane w przeglądzie Lugaresi 2013.

przeprowadzone 27 maja 2014 r. potwierdziło wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez Wnioskodawcę.

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, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: *Medline*, *Embase* i *The Cochrane Library* – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo przeszukano bazę *Center for Reviews and Dissemination*, rejestr badań klinicznych *National Institutes of Health*, publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (URPL, EMA, FDA) oraz odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów. Wyszukiwanie opracowań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono 31 marca 2014 roku.

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej, wnioskowanej technologii medycznej oraz rodzaju badania (w bazie *Medline* i *Embase*). Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełniał kryterium zgodności z kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Zgodnie z opisem strategii wyszukiwania zastosowane kwerendy miały na celu odnalezienie badań odnoszących się nie tylko do RRMS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym) stanowiącego przedmiot wniosku. Zastosowane hasła obejmowały dodatkowo SPMS (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego), PPMS (ang. *primary progressive sclerosis multiplex*, pierwotnie postępujące stwardnienie rozsiane) oraz PRMS (ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*, postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane). Mimo to, selekcja odnalezionych badań została przeprowadzona zgodnie z kryteriami włączenia, które pozostają w zgodności ze wskazaniem refundacyjnym objętym wnioskiem, a dodatkowe zapytania w strategii nie miały wpływu na ostateczny wynik przeglądu, którego wyniki zostały potwierdzone w wyszukiwaniu weryfikacyjnym Agencji przeprowadzonym dnia 27 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

W analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę dokonano selekcji badań pierwotnych opartej na predefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (bazy główne)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	✓ dzieci od 12 roku życia oraz dorośli chorzy na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego	✓ niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego	brak uwag
Interwencja	✓ interferon beta-1b w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), podawany podskórnym co drugi dzień, dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów	✓ inna niż w kryteriach włączenia	W kryteriach włączenia do przeglądu Wnioskodawcy nie sprecyzowano, iż zgodnie z wnioskiem refundacyjnym leczenie interferonem beta-1b jest długoterminowe i może być kontynuowane w ramach PL po 60 mies. terapii ⁵

⁵ zgodnie z informacją zawartą w analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę: „Celem niniejszego raportu jest ocena długookresowej skuteczności interferonu beta-1b dla okresu obserwacji powyżej 5 lat, w celu umożliwienia kontynuacji terapii chorym uczestniczącym w Programie lekowym.”

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	✓ brak leczenia modyfikującego przebieg choroby po uprzedniej długotrwałej skutecznej terapii ✓ brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	✓ niezgodne z założonymi, inne niż wymienione w kryteriach włączenia	Zgodnie z informacjami w rozdziale 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy
Punkty końcowe	✓ zgony, jakość życia, roczna częstość rzutów, zmiany w obrazie MRI, progresja choroby, ocena niepełnosprawności, ocena aktywności choroby, zdarzenia/działania niepożądane	✓ inne niż wskazane w kryteriach włączenia (m.in. dotyczące przeciwciał neutralizujących, oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki)	brak uwag
Typ badań	✓ badania pierwotne o okresie obserwacji dłuższym niż 5 lat: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne ⁶ , w których uczestniczyło co najmniej 10 osób (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁷)	✓ inne niż wymienione w kryteriach włączenia, np.: opisy przypadków, opracowania poglądowe	brak uwag
Inne kryteria	✓ publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim ⁸	✓ publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski	brak uwag

PL – program lekowy

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących długookresową skuteczność interferonu beta-1b względem chorych, którzy zaprzestali stosowania terapii po długotrwałym skutecznym leczeniu.

Odnaleziono jedynie badania odnoszące się do długookresowej skuteczności interferonu beta-1b oraz jednoramienne badanie *Singer 2011*⁹ obejmujące chorych, u których oceniano zmianę parametrów klinicznych po przerwaniu długotrwałej skutecznej terapii (chorzy leczeni w Polsce w ramach programu lekowego). Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 6 długookresowych badań obserwacyjnych, w których czas obserwacji wynosił powyżej 5 lat, opisanych w 11 publikacjach¹⁰ oraz jedno randomizowane badanie *Knobler 1993*. Dodatkowo włączono badanie *Trojano 2007*, w którym porównywano interferon beta względem braku terapii, jednak na podstawie opisu badania nie można jednoznacznie stwierdzić czy chorzy byli wcześniej długotrwanie skutecznie leczeni.

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej wnioskowanej interwencji.

⁶ włączano również pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną

⁷ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

⁸ włączano jedynie publikacje pełnotekstowe, a dane dodatkowe i nieopublikowane uwzględniano jedynie, gdy dotyczyły tych badań, które zostały włączone do analizy

⁹ okres leczenia był krótszy niż 5 lat, jednak sumaryczny okres leczenia i obserwacji po przerwaniu leczenia wynosił ponad 5 lat; zgodnie z informacją podaną w AKL Wnioskodawcy badanie to nie spełnia całkowicie kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na okres leczenia krótszy niż 5 lat (niemniej w kryteriach włączenia nie określono jednoznacznie czasu leczenia).

¹⁰ *Bencsik 2006, Fernandez 2012, Hernandez 2013, LTF (publikacje Ebers 2009, Ebers 2010, Goodin 2012a, Goodin 2012b, Reder 2010), Patti 2006, Rice 1999.*

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>LTF¹¹ Ebers 2009 (16Y-LTF)¹² Ebers 2010 (16Y-LTF) Reder 2010 Goodin 2012a, Goodin 2012b (21Y-LTF)</p> <p>Źródło finansowania Bayer HealthCare Pharmaceuticals Bayer Schering Pharma</p>	<p>- liczba ośrodków 11 (USA i Kanada) – ośrodki biorące udział w badaniu pierwotnym IFNB MS ponownie skontaktowały się z pacjentami biorącymi udział w badaniu i poprosiły o uczestniczenie w długoterminowej obserwacji</p> <p>- okres obserwacji mediana całkowitego okresu obserwacji wyniosła 21,1 lat Ebers 2009 – 16 lat Ebers 2010 – 16 lat Reder 2010 – 16 lat Goodin 2012a, Goodin 2012b – 21 lat</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji odległa obserwacja pacjentów uczestniczących pierwotnie w randomizowanym badaniu klinicznym; retrospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne</p>	<p>Po zakończeniu 2-letniego badania RCT IFNB MS (niektórzy pacjenci pozostawali zrandomizowani przez 5 lat), pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby.</p> <p>Analizowano skuteczność IFNB-1b w zależności od czasu leczenia w 16-letnim okresie obserwacji.</p> <p>a) IFNB-1b 250 µg s.c. co 2 dni (mediana czasu leczenia powyższą terapią w grupie chorzy pierwotnie przydzieleni do tego ramienia badania wynosiła: 8,9 lat)</p> <p>b) IFNB-1b 50 µg s.c. co 2 dni</p> <p>c) placebo</p> <p>W badaniu 16Y-LTF większość pacjentów (85,8%) otrzymywała IFNB-1b w dawce 250 µg przez jakiś czas w ciągu 16-letniego okresu obserwacji. Czas ekspozycji na IFNB-1b wyniósł 1784 pacjento-lat względem 623 pacjento-lat w przypadku innych leków modyfikujących przebieg choroby lub leków immunosupresyjnych.</p> <p>Liczba pacjentów stosujących tylko INB-1b w badaniu pierwotnych i w fazie długookresowej obserwacji: n=47.</p>	<p>- kryteria włączenia do badania pierwotnego dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego zrandomizowani do badania IFNB MS, wynik w skali EDSS poniżej 5,5 punktów, co najmniej 2 rzuty choroby w czasie 2 lat przed włączeniem do badania, stabilny stan kliniczny co najmniej na 30 dni przed włączeniem do badania, brak stosowania ACTH lub prednizonu co najmniej na 30 dni przed włączeniem do badania</p> <p>- kryteria wykluczenia z badania pierwotnego uprzednie stosowanie azatiopryny lub cyklofosfamidu</p> <p>- liczebność populacji IFNB-1b w badaniu pierwotnym IFNB MS (n=372) a) IFNB-1b 250 µg: 123 a) IFNB-1b 50 µg: 124 b) placebo: 125 W badaniu 16Y-LTF zidentyfikowano 328/372 (88,2%) pacjentów z badania pierwotnego IFNB MS, w tym 293 pozostawało przy życiu (89,3%), a dane z raportów dostępne były dla 260 pacjentów, spośród których grupę zrandomizowaną w badaniu pierwotnym IFNB MS do ramienia IFNB-1b 250 µg stanowiło 96 pacjentów. Analiza bezpieczeństwa: 69 pacjentów przyjmujących nieprzerwanie IFNB-1b w czasie ostatnich 2 lat z szesnastoletniego okresu obserwacji</p>	<p>- częstość występowania zgonów w czasie 16 i 21 lat obserwacji</p> <p>- roczna częstość rzutów</p> <p>- wyniki dotyczące niepełnosprawności i progresji choroby w 16-letnim okresie obserwacji</p> <p>- ocena bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie ostatnich 2 z 16 lat obserwacji</p> <p>- wyniki przeciwciał neutralizujących - - wyniki obrazów MRI w odniesieniu do statusu przeciwciał neutralizujących w czasie badania pierwotnego</p>
<p>Patti 2006¹³</p> <p>Źródło finansowania badanie nie było finansowane przez sponsora</p>	<p>- liczba ośrodków: 2 (Włochy)</p> <p>- okres obserwacji 6 lat</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji niezależne, otwarte,</p>	<p>a) IFNB-1a i.m. 30 µg/tydz.</p> <p>b) IFNB-1b s.c. 250 µg co 2 dni</p>	<p>- kryteria włączenia - rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (rozpoznanie wg kryteriów Posera) - stabilność kliniczna przez co najmniej 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</p> <p>- kryteria wykluczenia</p>	<p>- zmiana rocznej częstości rzutów</p> <p>- zmiana wyniku w skali EDSS</p> <p>- zmiany w obrazach MRI</p> <p>- progresja do postaci</p>

¹¹ W analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę uwzględniono jedynie wyniki dla grupy pacjentów pierwotnie zrandomizowanej do grupy IFNB-1b 250 µg.

¹² W dalszej części AWA uwzględniono wyniki z publikacji Ebers 2010.

¹³ W analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę uwzględniono jedynie wyniki dla grupy pacjentów pierwotnie zrandomizowanej do grupy IFNB-1b 250 µg.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>korporacyjnego</p>	<p>6-letnie obserwacyjne badanie bez randomizacji przeprowadzone retrospektywnie dla pierwszych 3 lat i prospektywnie dla lat 4-6.</p>		<p>- stosowanie terapii immunosupresyjnej w wywiadzie - liczebność populacji w ramieniu IFNB-1b rok1/2-4/5-6: N= 64/58/54</p>	<p>wtórnie postępującej (SPMS) - odsetek chorych wolnych od nawrotu - bezpieczeństwo - częstość występowania przeciwciał neutralizujących</p>
<p>Knobler 1993 Źródło finansowania Triton Biosciences Inc., Alameda CA, następnie Berlex Laboratories Inc.</p>	<p>- liczba ośrodków 3 (Stany Zjednoczone) - okres obserwacji co najmniej 6 lat - metoda badania wg autorów publikacji pilotażowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, maskowane, wieloośrodkowe, <u>kontynuowane jako badanie otwarte (faza uwzględniona w AKL dostarczonej przez Wnioskodawcę).</u></p>	<p>Pierwsze 24 tyg.: IFNB-1b s.c. co 2 dni w dawkach 0,8 mU, 4 mU, 8 mU lub 16 mU lub placebo. Następnie pacjenci pierwotnie zrandomizowani do ramienia IFNB-1b otrzymywali leczenie w dawce 8 mU, jeżeli była tolerowana. U pozostałych kontynuowano podawanie placebo. Następnie, po zakończeniu 3-letniej fazy z zaślepieniem wszyscy chorzy z grupy badanej mieli możliwość przyjmowania IFNB-1b w dawce 8 mU co 2 dni w fazie otwartej badania.</p>	<p>- kryteria włączenia - co najmniej 2 potwierdzone rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat przed rozpoczęciem badania - stan remisji w momencie rozpoczęcia badania - wyniki w skali EDSS w przedziale 0-5,5 punktów oraz dodatkowo pacjenci spełniali następujące kryteria: - wiek 18-50 lat - klinicznie potwierdzone RRMS (nie krócej niż 1 rok ale nie dłużej niż 15 lat) - kryteria wykluczenia brak danych - liczebność populacji w 6-letnim okresie obserwacji N=14¹⁴</p>	<p>- częstość rzutów - bezpieczeństwo (3 pierwsze lata badania)</p>
<p>Bencsik 2006 Źródło finansowania Hungarian Health Insurance Organization</p>	<p>- liczba ośrodków brak danych - okres obserwacji 6 lat - metoda badania wg autorów publikacji retrospektywne badanie jednoramienne</p>	<p>NFB-1b (brak danych nt. dawkowania)</p>	<p>- kryteria włączenia - 18-50 r.ż. - postać kliniczna RRMS lub RPMS (w wynikach badania nie uwzględniono danych dotyczących chorych na postać RPMS) - postać SM definiowana klinicznie i laboratoryjnie lub klinicznie według kryteriów Posera - co najmniej 2 rzuty choroby w czasie ostatnich 2 lat lub co najmniej 1 rzut choroby połączony z objawami mózdzkowymi - wyniki w skali EDSS w zakresie 0-5,5 - kryteria wykluczenia brak danych - liczebność populacji RRMS N=28</p>	<p>- zmiana rocznej częstości rzutów - zmiana wyniku w skali EDSS -zmiana wskaźnika progresji po 6 latach leczenia IFNB-1b</p>

¹⁴ Wyniki dla punktów końcowych uwzględnionych w analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę zostały uzyskane w ograniczonej populacji 14. pacjentów, którzy pierwotnie otrzymywali IFNB-1b i pozostawali w badaniu do 1992 roku.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Siger 2011</p> <p>Źródło finansowania brak danych</p>	<p>- liczba ośrodków 1 (Polska)</p> <p>- okres obserwacji średnio 34 miesiące po zakończeniu leczenia (maksymalnie 36 miesięcy)</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji prospektywne, obserwacyjne badanie jednoramienne</p>	<p>Jedynie leczenie objawowe bez terapii modyfikującej przebieg choroby lub terapii immunosupresyjnej po zaprzestaniu leczenia IFNB (IFNB-1a oraz INB-1b) po ok. 2 latach udziału w programie lekowym</p> <p>w PL leczono 25,6% (11 osób) pacjentów z zastosowaniem IFNB-1b w dawce 250 µg s.c. co 2 dzień</p>	<p>- kryteria włączenia - zdiagnozowana postać RRMS - dobra odpowiedź kliniczna na terapię IFNB</p> <p>- kryteria wykluczenia brak danych</p> <p>- liczebność populacji leczonej IFNB-1b N=11 (spośród 43. pacjentów włączonych do badania)</p>	<p>- częstość rzutów</p> <p>- ocena sprawności wg skali EDSS</p> <p>- progresja choroby</p>
<p>Trojano 2007</p> <p>Źródło finansowania Italian University and Research Ministry, Fondazione Italiana Sclerosi Multipla</p>	<p>- liczba ośrodków 2 (Włochy)</p> <p>- okres obserwacji mediana 5,7 lat (maksymalnie 7 lat)</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji prospektywne, dwuośrodkowe badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</p>	<p>a) IFNB b) brak leczenia</p> <p>W grupie IFNB 16,3% pacjentów (n=180) otrzymywało IFNB-1b w dawce 250 µg s.c. co 2 dzień</p>	<p>- kryteria włączenia rozpoznanie stwardnienia rozlanego wg kryteriów Posera i McDonald'a.</p> <p>- kryteria wykluczenia brak danych</p> <p>- liczebność populacji grupa badana (IFNB): N=1 103* grupa kontrolna (brak leczenia): N=401 * w tym 16,3% leczonych IFNB-1b</p>	<p>- ocena sprawności wg skali EDSS</p> <p>- progresja do SPMS</p>
<p>Fernandez 2012</p> <p>Źródło finansowania Quimica Farmaceutica Bayer S. Land RPS Research Iberica</p>	<p>- liczba ośrodków 13 (Hiszpania)</p> <p>- okres obserwacji średnia długość okresu leczenia – 5,3±4,5 lat (6,1±5,8 lat w grupie pacjentów stosujących się do zaleceń terapii)</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji przekrojowe, obserwacyjne badanie retrospektywne</p>	<p>IFNB-1b s.c. 250 µg co 2 dni (leczenie przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania)</p>	<p>- kryteria włączenia - rozpoznanie CIS, RRMS, SPMS - stosowanie IFNB-1b w zalecanych dawkach przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania - pobieranie leków z apteki szpitalnej - zgłaszanie się na wizyty kontrolne w trakcie trwania badania</p> <p>- kryteria wykluczenia brak danych</p> <p>- liczebność populacji N=120 w tym 82 pacjentów stosujących się do zaleceń terapii (większość pacjentów z RRMS – 94 osoby, 78,3%)</p>	<p>- bezpieczeństwo</p> <p>- adherencja</p>

RCT –randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial*); IFNB-1b – interferon beta 1-b; EDSS rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*); ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotropic hormone*); MS – stwardnienie rozlane (łac. *sclerosis multiplex*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*); SPMS – wtórnie postępujące stwardnienie rozlane (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*), RPMS – pierwotnie przewlekłe postępujące stwardnienie rozlane (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*); s.c. – podanie podskórne (łac. *sub cutem*); i.m. – iniekcja domięśniowa (łac. *injectio intramuscularis*); IFNB – interferon beta; PL – program lekowy; CIS – klinicznie izolowany zespół (ang. *Clinically Isolated Syndrome*)

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie					
	LTF (Ebers 2010)	Patti 2006	Knobler 1993	Bencsik 2006	Siger 2011	Trojano 2007
Nawrót/rzut choroby	brak danych	Wystąpienie nowych lub pogorszenie dotychczasowych objawów neurologicznych, z wyjątkiem gorączki, trwające ≥ 48 godzin, determinujące obiektywne zmiany w badaniu neurologicznym u pacjentów z chorobą stabilną przez okres ≥ 4 tyg.	Wystąpienie nowych lub pogorszenie dotychczasowych objawów charakterystycznych dla SM (bez gorączki) związanych z nowymi, obiektywnie udokumentowanymi nieprawidłowościami trwającymi co najmniej 24 godziny, po których następuje okres stabilizacji klinicznej lub poprawa trwające co najmniej 30 dni.	brak danych	Wystąpienie nowych lub pogorszenie starych objawów o jeden punkt w skali EDSS trwające minimum 48 godzin i zweryfikowane na podstawie badania neurologicznego przy każdym kolejnym raportowaniu rzutu choroby przez pacjenta.	brak danych
Trwała progresja	brak danych	Wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS w dwóch kolejnych badaniach, które zostały przeprowadzone odstępach czasu ≥ 6 miesięcy.	brak danych	brak danych	brak danych	brak danych
Progresja do SPMS	Ocena oparta na opinii badaczy oraz obserwacji chorego i raportów dotyczących nasilenia niepełnosprawności niewynikającej z rzutów choroby przez co najmniej 6 miesięcy.	Stopniowa progresja oparta na rzutach/remisji oraz ubytek funkcji neurologicznych pomiędzy rzutami choroby.	brak danych	brak danych	brak danych	Stałe nasilenie objawów choroby przez co najmniej 6 miesięcy bez względu na to, czy nakładały się w rzucie choroby czy też nie.
Roczna częstość rzutów	Średnia roczna częstość rzutów z ostatnich 2 lat długoletniego okresu obserwacji porównana ze średnią roczną częstością rzutów w 2-letnim okresie przed rozpoczęciem badania.	brak danych	brak danych	Średnia liczba rzutów występujących w czasie roku. Obliczano średnią roczną częstość w okresie obserwacji oraz porównywano ze średnią roczną częstością rzutów w 2-letnim okresie przed rozpoczęciem badania.	brak danych	brak danych

EDSS – rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*); SPMS – wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)

Tabela 16. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	
<p>EDSS¹⁵ rozszerzona skala niewydolności ruchowej (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)</p>	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, a bo 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, a bo 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 rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5).	

¹⁵ 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 rozlanego.

Nazwa skali/kwestionariusza (skr3oty uŹywane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	
7,5		Pacjent niezdolny do przejřcia wi3cej ni3 kilka krok3w, porusza si3 na w3zku, moŹe wymagać pomocy przy przemieszczaniu si3, porusza kołami w3zka samodzielnie ale nie moŹe przebywać w standardowym w3zku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z wi3cej ni3 jednym punktem FS o stopniu 4), porusza si3 jedynie na w3zku lub jest w nim woŹony, ale przebywa poza w3zkiem przez wi3kszość dnia. Zachowanych wiele czynnořci samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie uŹywać koñczyn g3rnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach).
8,0		Zasadniczo pacjent jest ograniczony do ł3zka lub fotela albo jest woŹony w w3zku inwalidzkim, ale wi3kszość dnia moŹe spędzać poza ł3zkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynnořci Źycia codziennego, mając na og3ł sprawne ręce (odpowiada to kombinacji r33nych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4).
8,5		Pacjent przebywający jedynie w ł3zku przez wi3kszość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niekt3re czynnořci jedna lub obydwoma koñczynami g3rnymi. Zachowane s3 niekt3re czynnořci samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w ki ku układach).
9,0		Pacjent leŹący, bezradny, moŹe porozumiewać si3 i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najcz3ściej stopni 4).
9,5		Pacjent leŹący całkowicie bezradny, nie moŹe efektywnie porozumiewać si3 i jeść/potykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wył3cznie stopni 4).
10,0		řmierć z powodu stwardnienia rozсіяnego.

FS – układ czynnořciowy

3.3.1.4. Jakość badañ uwzgl3dnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez Wnioskodawc3 wyszukiwania nie odnaleziono badañ bezpořrednio por3wnuj3cych długookresow3 skutecznořć IFNB-1b wzgl3dem chorych, kt3rzy zaprzestali terapii po długotrwałym skutecznym leczeniu. Odnaleziono badania dotyczyły długookresowej skutecznořci IFNB (okres obserwacji powyŹej 5 lat) oraz oceny zmian parametr3w klinicznych wřród pacjent3w z populacji polskiej, kt3rzy przerwali leczenie po długotrwałej skutecznej terapii w ramach programu lekowego. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania por3wnuj3cego IFNB wzgl3dem braku terapii. Ostatecznie analiza kliniczna Wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o jedno badanie randomizowane (*Knobler 1993*) oraz 7 badañ obserwacyjnych, kt3rych horyzont obserwacji wahał si3 od 6 do 21 lat (*Bencsik 2006*, *Fernandez 2012*, *Hernandez 2013*, *LTF*, *Patti 2006*, *Rice 1999*) lub obejmował maksymalnie 36 miesi3cy w badaniu *Siger 2011*. W ramach AWA opisano wybrane badania wł3czone do przegl3du Wnioskodawcy:

- ✓ Badanie LTF (klasyfikacja wg AOTM: IVC, jakość danych w skali NICE: 7/8 punkt3w) miało na celu odległ3 obserwacj3 pacjent3w uczestnicz3cych pierwotnie w randomizowanym badaniu klinicznym, w ramach kt3rego przyjmowali IFNB-1b, IFNB-1a lub placebo. Pacjenci nie byli szczeg3łowo monitorowani poza badaniem RCT i dopuszczalne było stosowanie innych preparat3w niŹ IFNB-1b (85,8% pacjent3w otrzymywała IFNB-1b w dawce 250 µg przez jakiř czas w ci3gu 16-letniego okresu obserwacji). Populacj3 badan3 ograniczono do chorych z wynikiem wg skali EDSS poniŹej 5,5 punkt3w.
- ✓ Badanie Patti 2006 (klasyfikacja wg AOTM: IIIE, jakość danych w skali NICE: 8/8 punkt3w) było niezaleŹnym, retrospektywno-prospektywnym, otwartym badaniem bez randomizacji, w kt3rym por3wnywano IFNB-1b wzgl3dem IFNB-1a w 6-letnim okresie obserwacji. W analizie klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawc3 uwzgl3dniono jedynie wyniki dla ramienia IFNB-1b.
- ✓ Badanie Knobler 2003 (klasyfikacja wg AOTM: IIA, 3/5 punkt3w w skali Jadad) było pilotaŹowym, randomizowanym, podw3jnie zařlepionym badaniem klinicznym, kontynuowanym jako badanie otwarte, kt3rego celem była ocena skutecznořci IFNB-1b. Populacj3 ograniczono do chorych z wynikiem wg skali EDSS poniŹej 5,5 punkt3w. Badanie charakteryzowało si3 bardzo mał3 liczebnořci3 próby w 6-letim okresie obserwacji, kt3ra kształtowała si3 na poziomie 14 pacjent3w.
- ✓ Badanie Bencsik 2006 (klasyfikacja wg AOTM: IVC, jakość danych w skali NICE: 5/8 punkt3w) było przeprowadzone jako jednoramienne badanie retrospektywne, w kt3rym populacj3 badan3 stanowili pacjenci z postaci3 rzutowo remisyjną stwardnienia rozсіяnego (RRMS) oraz postaci3 wt3rnie-

postępującej stwardnienia rozсіяnego (RPMS), którą ograniczono do chorych z wynikiem wg skali EDSS poniżej 5,5 punktów. Dodatkowo w charakterystyce badania nie zamieszczono informacji na temat dawkowania IFNB-1b.

- ✓ Badanie Siger 2011 (klasyfikacja wg AOTM: IVC, jakość danych w skali NICE: 4/8 punktów) zostało zaprojektowane jako prospektywne, obserwacyjne badanie jednoramienne w nielicznej populacji chorych leczonych IFNB-1b (11 pacjentów), jednak jego zaletą pozostaje fakt, iż zostało przeprowadzone w warunkach polskich i miało na celu ocenę zmian parametrów klinicznych wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie po długotrwałej skutecznej terapii w ramach programu lekowego.
- ✓ Badanie Trojano 2007 (klasyfikacja wg AOTM: IIIB, jakość danych w skali NICE: 6/8 punktów) zostało zaprojektowane jako prospektywne, dwuśrodkowe badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, w której nie podawano leczenia. W grupie interwencji badanej pacjenci otrzymywali IFNB, z czego jedynie 16,3% leczonych było IFNB-1b.
- ✓ Badanie Fernandez 2012 (klasyfikacja wg AOTM: IVC, jakość danych w skali NICE: 8/8 punktów), zostało zaprojektowane jako przekrojowe, obserwacyjne badanie retrospektywne. Populację badaną stanowili pacjenci z postacią rzutowo remisyjną stwardnienia rozсіяnego (RRMS, 78,3% uczestników badania) oraz postacią wtórnie postępującą stwardnienia rozсіяnego (SPMS). Do badania włączono dodatkowo chorych, u których zaobserwowano zespół klinicznie izolowany (CIS).

Ocenę jakości danych badań ocenianych za pomocą skali NICE przeprowadzono również za pomocą kwestionariusza NOS. Dobór próby oceniono na 3 gwiazdki jedynie w badaniu Patti 2006, natomiast na 2 gwiazdki oceniono 4 badania (*Bencisk 2006, Fernandez 2012, Siger 2011* oraz *Trojano 2007*), a 1 gwiazdkę pod względem doboru próby dostało badanie LTF. Ocena kryterium porównywalności dotyczyła jedynie badania *Trojano 2007*, które oceniono pod tym względem na 1 gwiazdkę. Pod względem punktów końcowych 4 badania (*Bencisk 2006, Fernandez 2012, LTF, Patti 2006*) oceniono na 3 gwiazdki, natomiast 2 badania (*Siger 2011* oraz *Trojano 2007*) na 2 gwiazdki.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności, przeprowadzonej dla IFNB-1b w dawce 250 µg (badania *Bencisk 2006, Patti 2006, LTF* oraz *Knobler 1993*) oraz wyniki badania *Siger 2011*, w którym badano wpływ zaprzestania terapii IFNB, po ok. 2 latach jej prowadzenia, na przebieg RRMS – co odpowiada komparatorowi, przyjętemu w analizie klinicznej wnioskodawcy (*brak leczenia modyfikującego przebieg choroby po uprzedniej długotrwałej skutecznej terapii*). Poniżej szczegółowo opisano przede wszystkim wyniki dla tych punktów końcowych, pochodzących z badań dotyczących długookresowej terapii IFNB-1b, dla których możliwe było ich zestawienie z analogicznymi wynikami przedstawionymi w badaniu *Siger 2011*. Szczegółowe wyniki dla pozostałych punktów końcowych, w tym jakości życia znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo przedstawiono również ogólne wnioski z badania *Trojano 2007*, w którym oceniano skuteczność długookresowej terapii IFNB w porównaniu z brakiem leczenia. W niniejszej analizie nie uwzględniono dokładnych wyników pochodzących z tego badania, gdyż jedynie 180 (16,3%) chorych, włączonych do badania *Trojano 2007*, otrzymywało IFNB-1b w dawce 250 µg. W związku z powyższym wyniki tego badania stanowią jedynie uzupełnienie analizy skuteczności, przeprowadzonej na podstawie pozostałych z opisanych w niniejszej analizie badań.

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 rozсіяnego (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*), roczna częstość rzutów choroby, jak również zmiany w obrazie MRI.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Niepełnosprawność ruchowa wg średniej zmiany wyniku w skali EDSS

We wszystkich badaniach, w których raportowano powyższy punkt końcowy, zaobserwowano wzrost stopnia niepełnosprawności, określonego jako zwiększenie się wyniku w skali EDSS względem wartości początkowej. W dwóch badaniach (*Bencisk 2006* oraz *Siger 2011*) stwierdzona zmiana średniego wyniku w skali EDSS w odniesieniu do wartości początkowej była znamienna statystycznie [MD (SD) wynosiła kolejno: 0,44 (0,91), p=0,016 oraz 1,45 (2,41), p=0,0003]. Zestawiając zmiany średnich wyników w skali EDSS, otrzymane w poszczególnych badaniach, można zauważyć, iż w badaniach, w których dłużej

stosowano IFNB-1b nastąpił mniejszy wzrost stopnia niepełnosprawności niż w badaniu *Siger 2011*, w którym IFNB podawano przez ok. 2 lata.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 17 Zmiana stopnia niepełnosprawności określonego za pomocą skali EDSS

Czas leczenia IFNB	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia (SD)		MD (SD)	IS
				Wartość początkowa	Wartość końcowa		
> 5 lat	<i>Bencsik 2006</i>	6	28	1,77 (1,19)	2,21 (1,48)	0,44 (0,91)	p=0,016
	<i>Patti 2006</i>	6	64	2,37 (1,00)	3,34 (1,47)	0,97 (1,47)	b/d
	<i>LTF (Ebers 2010)*</i>	16	96	2,99 (1,34)	6,00 (b/d)	2,5	b/d
< 5 lat	<i>Siger 2011^^</i>	5,1^	43	1,27 (0,8)	2,72 (0,6)	1,45 (2,41)	p=0,0003

* Przedstawiona wartość końcowa jest medianą zmiany wyniku w skali EDSS zaobserwowaną w grupie 96 chorych pierwotnie zrandomizowanych do ramienia IFNB-1b 250 µg. W publikacji *Ebers 2010* podano również medianę wartości początkowej w skali EDSS, równą 3,00 pkt, natomiast w powyższej tabeli podano wartość średnią oraz SD. Zaobserwowaną zmianę w wyniku w skali EDSS podano również w postaci mediany.

^ Łączny okres obserwacji obejmuje: średnio 25 mies. okres leczenia (maksymalnie 36 mies. – 5 chorych) oraz 36 mies. okres obserwacji.

^^ Dla badania *Siger 2011* wartość początkową stanowi średni wynik w skali EDSS określony w chwili zakończenia terapii IFNB, zaś wartość końcową – średni wynik w skali EDSS otrzymany po 36 mies. od zakończenia leczenia.

Pogorszenie/stabilizacja stanu chorego, ocenione w skali EDSS

W badaniu *Patti 2006*, w czasie prowadzenia 6-letniej obserwacji, u ok. 46% chorych nastąpiło pogorszenie się niepełnosprawności, określone jako co najmniej 1 pkt. zwiększenie się wyniku w skali EDSS, zaś stabilizację lub poprawę wyniku w skali EDSS wykazano u 54,19% chorych. Natomiast w badaniu *Siger 2011*, w czasie 34 mies. po zakończeniu ok. 2-letniej terapii IFNB, u ok. 65% chorych zaobserwowano zwiększenie się stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, zaś u pozostałych pacjentów stwierdzono stabilizację wyniku w skali EDSS.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dla powyższego punktu końcowego.

Tabela 18 Pogorszenie/stabilizacja się stopnia niepełnosprawności, określone w skali EDSS

Czas leczenia IFNB	Badanie	Okres obserwacji [lata]	N	Odsetek chorych z, n (%)	
				pogorszeniem się stopnia niepełnosprawności	stabilizacją stopnia niepełnosprawności
> 5 lat	<i>Patti 2006*</i>	6	64	b/d (45,81)	b/d (54,19)
< 5 lat	<i>Siger 2011**</i>	4,9^	43	28 (65,1)	15 (34,9)

* W badaniu *Patti 2006* pogorszenie choroby określono, jako co najmniej 1 pkt wzrost wyniku w skali EDSS. W treści tegoż badania podano również inne wartości odsetków chorych, u których nastąpiło kolejno pogorszenie się choroby (36,36%) lub jej stabilizacja bądź poprawa (63,64%).

** W badaniu *Siger 2011* nie podano dokładnej definicji opisywanego punktu końcowego. Określono jedynie, iż jest to progresja wyniku w skali EDSS

^ Łączny okres obserwacji obejmuje: średnio 25 mies. okres leczenia (maksymalnie 36 mies. – 5 chorych) oraz 34 mies. okres obserwacji.

Progresja do wtórnie postępującej postaci SM (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS*)

W badaniu *Patti 2006*, w którym chorzy otrzymywali leczenie przez 6 lat odsetek chorych, u których wystąpiła progresja do SPMS wyniósł 31,5%, zaś w badaniu *LTF* w grupie pacjentów, którym podawano IFNB-1b w dawce 250 µg przez ok. 8,9 lat (mediana czasu trwania terapii), odsetek ten wyniósł 43,8%. Należy jednakże zauważyć, iż mediana czasu od wystąpienia objawów choroby do chwili jej progresji do SPMS wynosiła ok. 17 lat. Natomiast w badaniu *Siger 2011* w okresie maksymalnie 36 mies. po zakończeniu terapii wnioskowanym IFNB, trwającej średnio 25 mies., progresję SM do postaci wtórnie postępującej zaobserwowano jedynie u 2 (4,7%) chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawione w poniższej tabeli

Tabela 19 Progresja do postaci wtórnie- postępującej stwardnienia rozsianego (SPMS)

Czas leczenia IFNB	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [lata]	N	Odsetek chorych z progresją do SPMS, n (%)
> 5 lat	<i>Patti 2006</i>	6	64	17 (31,5)*
	<i>LTF (Ebers 2010)**</i>	16	96	42 (43,8)
< 5 lat	<i>Siger 2011</i>	4,9 [^]	43	2 (4,7)

* Podano wartość odsetka chorych określoną w badaniu *Patti 2006*. Spośród 64 chorych leczonych IFNB-1b s.c. 13 chorowało na SM dłużej niż 10 lat, zaś 10 pacjentów mniej niż 8 lat.

** W badaniu *LTF* podano również medianę czasu od chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby do momentu progresji do SPMS, która wynosi 17,35 lat.

[^] Łączny okres obserwacji obejmuje: średnio 25 mies. okres leczenia (maksymalnie 36 mies. – 5 chorych) oraz 34 mies. okres obserwacji.

Roczna częstość rzutów

W 4 badaniach, w których IFNB-1b w dawce 250 µg był podawany przez co najmniej 6 lat (w badaniach *Bencsik 2006* i *Patti 2006* przez 6 lat, w badaniu *Knobler 1993* przez ponad 6 lat, zaś w publikacji *Ebers 2010* przez 8,9 lat – mediana czasu leczenia), wykazano redukcję rocznej częstości rzutów w czasie terapii. W dwóch badaniach różnica pomiędzy wartością końcową a początkową osiągnęła znamienność statystyczną (w badaniu *Bencsik 2006* MD= -1,04, p<0,001, zaś w badaniu *Patti 2006* MD=-0,90, p<0,0001). Natomiast w badaniu *Siger 2011*, w którym chorzy otrzymywali IFNB przez średnio 25 mies. (w tym jedynie 11 (25,6%) chorych otrzymywało IFNB-1b s.c.), po 34 mies. od zaprzestania terapii zaobserwowano wzrost rocznej częstości rzutów, względem wartości uzyskanej w czasie trwania terapii [MD (SD)=0,26 (0,52)]. Wykazana różnica pomiędzy wartością końcową a początkową jest istotna statystycznie (p=0,002).

Szczegółowe wyniki dotyczące rocznej częstości rzutów SM zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 20 Roczna częstość rzutów

Czas leczenia IFNB	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji [lata]	N	Średnia (SD)		MD (SD)	IS
				Wartość początkowa	Wartość końcowa		
> 5 lat	<i>Bencsik 2006*</i>	6	28	1,29 (0,32)	0,25 (0,44)	-1,04 (b/d)	p<0,001
	<i>Patti 2006</i>	6	64	1,31 (b/d)	0,41 (b/d)	-0,90 (b/d)	p<0,0001
	<i>Knobler 1993**</i>	> 6	14	0,36 (b/d)	0,07 (b/d)	-0,29 (b/d)	b/d
	<i>LTF (Ebers 2010)***</i>	15-16	96	1,69 (0,87)	~0,4 (b/d)	~ -1,29 (b/d)	b/d
< 5 lat	<i>Siger 2011^^</i>	4,9 [^]	43	0,22 (0,10)	0,48 (0,20)	0,26 (0,52)	p=0,002

* W badaniu *Bencsik 2006* wartość początkową stanowi średnia wartość rocznej częstości rzutów na 2 lata przed rozpoczęciem leczenia IFNB-1b.

** W badaniu *Knobler 1993* jako wartość początkową rocznej częstości rzutów przedstawiono wynik uzyskany w pierwszym roku leczenia przez 14 chorych, otrzymujących IFNB-1b (w różnych dawkach) od chwili rozpoczęcia badania. Natomiast jako wartość końcową podano wynik otrzymany przez tych 14 chorych po ponad 6 latach leczenia IFNB-1b.

*** W publikacji *Ebers 2010* wartość początkową rocznej częstości rzutów stanowi wynik otrzymany na 2 lata przed włączeniem do badania, w grupie chorych, pierwotnie zrandomizowanych do grupy IFNB-1b 250 µg. Natomiast jako wartość końcową podano wyn k otrzymany dla tej grupy pacjentów w 15-16 roku okresu obserwacji (w tabeli podano przybliżoną wartość, odczytaną z wykresu przez analityków AOTM).

[^] Łączny okres obserwacji obejmuje: średnio 25 mies. okres leczenia (maksymalnie 36 mies. – 5 chorych) oraz 34 mies. okres obserwacji.

^{^^} Dla badania *Siger 2011* wartość początkową stanowi wartość rocznej częstości rzutów w czasie leczenia, natomiast wartość końcową – roczna wartość częstości rzutów określona w 34 mies. po przerwaniu leczenia.

Zmiany w obrazie MRI

Jedynie w badaniu *Patti 2006* podano wyniki odnoszące się do zmiany obciążeń ogniskami SM, stwierdzonej w rezonansie magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Wykazano w nim, iż niezależnie od metody obrazowania (zarówno w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem jak i obrazach T2-zależnych) po 6-ciu latach terapii stwierdzono wzrost obciążenia ogniskami SM (odpowiednio o 0,6 i 2,3 w porównaniu do wartości początkowej).

Dodatkowa analiza skuteczności, przeprowadzona na podstawie badania Trojano 2007

W badaniu Trojano 2007 wykazano, iż w grupie chorych przyjmujących długookresową terapię IFNB (N=1 103) względem grupy pacjentów nie otrzymujących powyższego leczenia (N=401) znacznie rzadziej następowała progresja do postaci wtórnie postępującej SM [HR=0,38 (95%CI: 0,24-0,58), p<0,0001], zaś różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Ponadto zaobserwowano również, iż u chorych, leczonych IFNB, czas do osiągnięcia 4 lub 6 punktów w skali EDSS (liczony od czasu pierwszej wizyty) jest dłuższy względem wyniku uzyskanego, u pacjentów z grupy kontrolnej. Różnice pomiędzy badanymi grupami dla obu powyższych punktów końcowych osiągnęły znamienność statystyczną [dla EDSS 4: HR= 0,70 (95%CI: 0,53-0,94), p=0,0174, a dla EDSS 6: HR=0,60 (95%CI: 0,38-0,95), p=0,0304].

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa stosowania IFNB-1b powyżej 5 lat przedstawiono w badaniu LTF (Reder 2010), Patti 2006 oraz w badaniu Fernandez 2012. W badaniach tych wykazano, iż:

- ✓ LTF (Rader 2010): przyjmowanie IFNB-1b w ciągu ostatnich 2 lat szesnastoletniego okresu obserwacji wiązało się występowaniem typowych dla IFNB zdarzeń niepożądanych, takich jak: objawy grypopodobne 31,9%, gorączka 21,7%, ból głowy 27,5%, reakcje w miejscu wstrzyknięcia – obrzęk, zaczerwienienie, ból 81,2%, złe samopoczucie 23,2%, ból mięśni 21,7% oraz podwyższony poziom transaminaz 10,1%. Nie zaobserwowano martwicy skóry. Wśród 28 chorych, którzy przez co najmniej 80% 16-letniego okresu obserwacji otrzymywało IFNB-1b, w zarejestrowanej dawce (250 µg), częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska. Dodatkowo, na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D, oceniono częstość występowania depresji na 42,0% (co najmniej umiarkowane odczuwanie przez chorego lęku lub depresji).
- ✓ Patti 2006: podczas 6-letniego okresu obserwacji długoterminowe leczenie IFNB-1b 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 badanych grupach łącznie (IFNB-1a oraz IFNB-1b) 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.
- ✓ Fernandez 2012: u większości chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie trwania badania (75,6%). W podgrupie chorych stosujących się do zaleceń terapeutycznych odnotowano ogółem zdarzenia niepożądane, takie jak: ból w miejscu podania (51,2%), zaczerwienienie w miejscu podania (51,2%), ból głowy (36,6%), dreszcze (32,9%), stan zapalny w miejscu podania (31,7%), ból mięśni (26,8%) oraz gorączka (22%).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania IFNB-1b w analizie klinicznej Wnioskodawcy przeprowadzono dnia 31 marca 2013 roku wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). Dodatkowo przeanalizowano dane zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego Extavia oraz

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Extavia (data ostatniej aktualizacji: 26.09.2013 r.)

Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zwykle przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie,

pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikających głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego. Również reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu ocenianego leku. Stwierdzono również, iż zaczerwienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem leczniczym Extavia w dawce 250 µg (8,0 milionów j.m.).

Innymi częstymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego Extavia do obrotu były: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, stan splątania, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie oraz krwotok miesięczkowy.

Ocena bezpieczeństwa produktów zawierających IFNB-1a i IFNB-1b na podstawie Raportu Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) z dnia 24 lutego 2014

⌞

PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) zaleca by ująć mikroangiopatie zakrzepowe w dokumencie zawierającym plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. *The Risk Management Plan*) jako ważne zidentyfikowane ryzyko. Rekomendowano również, aby zdarzenia niepożądane związane z mikroangiopatią zakrzepową (takie jak: zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy) znalazły się pod szczególną kontrolą w przyszłych raportach PSUR. Ponadto, PRAC wskazał, iż informacje dotyczące ryzyka wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowych powinny znaleźć się w ulotkach informacyjnych dla chorych oraz w Charakterystykach Produktów Leczniczych leków zawierających interferon beta, w tym produktu Extavia.

Ocena bezpieczeństwa IFNB-1b (Extavia) na podstawie dokumentu FDA z 2012 roku (Highlights Of Prescribing Information)

Poza najczęstszymi działaniami niepożądanymi opisanymi w *ChPL Extavia* w dokumencie tym wskazano, iż stosowanie ocenianego produktu leczniczego wiąże się z: depresją, leukopenią, wzrostem poziomu enzymów wątrobowych, osłabieniem, wzmożonym napięciem mięśni oraz miastenią. W przypadku podawania produktu leczniczego Extavia istnieje ryzyko powstawania immunogenności, jednak dostępne dane nie wskazują na związek między tworzeniem się przeciwciał neutralizujących a skutecznością i bezpieczeństwem IFNB-1b. Odnotowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby podczas stosowania IFNB-1b bez równoczesnego wykazania dowodów na bezpośredni wpływ IFNB-1b na czynność wątroby.

Rekomenduje się wykonywanie testów czynnościowych tarczycy co 6 miesięcy u chorych z dysfunkcjami wątroby w wywiadzie oraz w przypadku specjalnych wskazań klinicznych. Stosowanie IFNB-1b podczas ciąży powinno być warunkowo dozwolone tylko jeśli potencjalne korzyści dla chorej i płodu przewyższają ryzyko stosowania leku. W przypadku kobiet karmiących piersią zaleca się przerwanie karmienia lub stosowania leku z uwagi na wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt. Nie określono profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności IFNB-1b u dzieci oraz u osób powyżej 65. roku życia.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania IFNB-1b odnalezione przez analityków AOTM

W ramach wyszukiwania kontrolnego Agencji przeprowadzonego dnia 3 lipca 2014 odnaleziono dokument opublikowany na stronie EMA z dnia 25 kwietnia 2014 roku, w którym wśród interferonów beta 1a i 1b wymienia się produkt leczniczy Extavia. Zgodnie z opinią CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) zaleca się zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz ulotce dla pacjenta, mające na celu uzupełnienie danych dotyczących bezpieczeństwa i zamieszczenie informacji na temat zespołu nerczycowego oraz stwardnienia kłębuszków nerkowych.

Dodatkowo odnaleziono publikację we francuskojęzycznym *La Revue Prescrire* z 2009 roku, w której zamieszczono informację, że stosunek korzyści do ryzyka interferonów beta 1a i 1b jest zbliżony, a najczęściej występujące działania niepożądane to objawy grypopochodne, łysienie, zaburzenia hematologiczne i reakcje w miejscu iniekcji.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne



[Redacted text block]

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

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

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy miała na celu ocenę opłacalności stosowania IFNB-1b (Extavia) powyżej 5 lat u chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego (RRMS).

Technika analityczna

- ✓ analiza kosztów użyteczności (CUA)

Porównywane interwencje

[redacted]

Perspektywa

- ✓ perspektywa płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;
- ✓ perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjent
- ✓ perspektywa społeczna

Horyzont czasowy

[redacted]

Dyskontowanie

- ✓ 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych

Koszty

[redacted]

Wyniki zdrowotne

[redacted]

[redacted]

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy użyciu modelu deterministycznego zaprojektowanego w arkuszu MS Excel (

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Table with redacted content, showing a header section with columns and a large redacted body.

Analiza wrażliwości

Analiza wnioskodawcy zawiera jednoczynnikową analizę wrażliwości, badającą wpływ parametrów (wartości skrajne) zestawionych w tabeli poniżej na wyniki CUA.

Table for sensitivity analysis with redacted content, showing columns and rows with varying data visibility.

Redacted text block.

[Redacted text block]

Ograniczenia według AOTM

[Redacted text block]

[Redacted content]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Z dniem 1 lipca br. Minister Zdrowia Obwieszczeniem z dnia 24 czerwca 2014 r. odnośnie WLR wprowadził możliwość wydłużonej terapii RRMS powyżej 60 miesięcy przy zastosowaniu preparatów Avonex (IFNB-1a i.m.),Betaferon (IFNB-1b s.c.) oraz Copaxone (octan glatirameru) w ramach już istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35).

[Redacted text line]

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

[Redacted]

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

* [Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted content]

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

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy była prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z finansowaniem leku Extavia (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo – remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat. w ramach programu lekowego.

Uwagi analityków AOTM: W chwili składania wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla ocenianego produktu leczniczego czas leczenia był ograniczony maksymalnie do 60 miesięcy (5 lat). Jednakże od 1 lipca 2014 na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia¹⁸ zniesiono administracyjne ograniczenie czasu leczenia w ramach programu do 5 lat.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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	[Redacted comment]
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	[Redacted comment]
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	TAK
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	TAK
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	TAK
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	TAK
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[Redacted comment]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	[Redacted comment]

Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	[redacted]	[redacted]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	[redacted]	[redacted]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	[redacted]	[redacted]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

[redacted]

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

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

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

Tabela 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"> •Zapadalność: szacunkowo 60-70/100 000; •Chorobowość: 30 000 – 40 000; •Odsetek osób stosujących produkt leczniczy Extavia: 10%
Prof. dr hab. med. Adam Stępień Konsultant wojewódzki w dziedzinie neurologii	<ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: brak danych; •Chorobowość: około 85% chorych na SM cierpi na postać rzutowo-remisyjną; •Odsetek osób stosujących produkt leczniczy Extavia: brak danych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: 2-3/100 000; •Chorobowość: 60/100 000; •Odsetek osób stosujących produkt leczniczy Extavia: dane w posiadaniu NFZ
[REDAKTOWANE]	<p>Dane z niemieckich badań dla populacji dziecięcej:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: 0,09/100 000 (poniżej 10 r.); 2,64/100 000 (w grupie 14-15 latków); •Chorobowość: brak danych; •Odsetek osób stosujących produkt leczniczy Extavia: brak danych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: NA; •Chorobowość: Oceniam, iż około 4500 pacjentów z postacią RR SM przekracza rocznie 5 okres chorowania na SM; •Odsetek osób stosujących produkt leczniczy Extavia: Docelowo 20-40% w populacji. Obecnie w Polsce leczonych jest ok. 15% populacji docelowej.
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> •Zapadalność: 1100-1700 osób rocznie zapada na postać rzutowo-remisyjną (Potemkowski, 2009); •Chorobowość: Ponad 45 000 osób z rozpoznaniem SM w Polsce (na podstawie danych NFZ); •Odsetek osób stosujących produkt leczniczy Extavia: -

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 rozсіяnego. 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 rozсіяnego (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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

6. [Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

²⁰ W uzgodnionym projekcie PL przyjmują one brzmienie:
1) liczba i ciężkość rzutów:

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

- 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]

[Redacted text block]

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

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

Ekspert	Uwaga*
[Redacted]	Brak solidnych rejestrów w Polsce utrudnia ocenę zapotrzebowania. Warto byłoby pokusić się na analizy programów terapeutycznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • 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</u> w obecnym programie jako kryterium wyłączające pacjentów z leczenia I rzutu. Powinno się dążyć do uniknięcia sytuacji, w której pacjent nie będzie się kwalifikował do leczenia w ramach programu I-rzutowego, jednocześnie wpadając w lukę systemową i nie uzyskując kwalifikacji do programu leczenia po niepowodzeniu terapii (leczenie II-rzutowe). • 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 włączenia również takich pacjentów (biorących wcześniej lek, jednak nie w ramach programów NFZ).</u> • Świadczeniobiorcy, pkt 1.4- ponieważ <u>określenie „nieskuteczność leczenia” wydaje się być zbyt ogólne</u>, wymagane jest doprecyzowanie go np. „niepełna skuteczność leczenia niespełniająca kryteriów zakwalifikowania do Programu leczenia lekami drugiego rzutu”
[Redacted]	Ponieważ Extavia podobnie jak Betaferon jest jednym 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. Obecnie bowiem nie ma dla nich żadnej propozycji terapeutycznej.

* podkreślenia własne analityka AOTM

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Cel analizy racjonalizacyjnej: „...wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania leku Extavia (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat.”

Horizont czasowy:

[Redacted content]

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

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego, przeprowadzonego w bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych. Zalecają one 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 Extavia) 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.

Szczegółowy opis treści odnalezionych rekomendacji klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
CADTH 2013	SM- postać RRMS	Nie podano	CDEC rekomenduje IFNB-1b oraz GA jako terapie I-ego wyboru w leczeniu RRMS. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie GA lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia IFNB-1b. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFNB-1b lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia GA.	Nie podano.
PTN 2012	Leczenie przyczynowe stwardnienia rozlanego. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozlanym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego z placebo	IFNB-1b jest wymieniany jako jeden z leków o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM, stosowanych w I linii leczenia zarówno u dorosłych, jak również dzieciom od 12 r.ż., dodatkowo posiada korzystny profil bezpieczeństwa. Mogą one być stosowane w leczeniu ambulatoryjnym.	Nie podano.
AWMF 2012	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozlanego	Badania fazy III	AWMF rekomenduje m.in.: preparaty zawierające IFNB-1b w terapii RRMS: (klasa I dowodów).	Nie podano. Dotychczas nie ustalono minimalnego ani maksymalnego czasu leczenia.
MSTCG 2006, 2008	Konsensus odnośnie postępowania w SM	Na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	IFNB (w tym Betaferon) stanowi terapie z wyboru SM W przypadku nietolerancji IFNB lub braku skuteczności terapii, wynikającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zamianę IFNB na GA.	Okres trwania terapii-bezterminowy
NICE, 2004	Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	NICE zaleca stosowania terapii modulującej 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	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.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	Maksymalny czas stosowania, kryteria przerwania/zakończenia leczenia
			przeciwwskazań co do stosowania IFNB (rewizja 2004 r.).	
AAN 2002	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 postęp 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.

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

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego przez AOTM wyszukiwania, zidentyfikowano 2 rekomendacje zagranicznej agencji oceny technologii medycznych HAS z 2014 oraz 2010 roku, w których odnoszono się do zastosowania produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b) w leczeniu SM.

Rekomendacja HAS 2010 dotyczyła ponownej oceny zasadności refundacji preparatu Extavia w leczeniu SM. Była ona pozytywna, jednakże zwrócono w niej uwagę na fakt, iż skuteczność produktu leczniczego Extavia jest stosunkowo niewielka: częstość zaostrzeń choroby zmniejsza się o 30%, zaś progresja niepełnosprawności jest nieco wolniejsza w krótkim okresie obserwacji. Rekomendacja HAS 2014 podtrzymuje opinię z rekomendacji HAS 2010.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), rok 2014	Extavia w leczeniu SM - ponowna ocena stosowania interferonu beta i octanu glatirameru w stwardnieniu rozsianym	<u>Rekomendacja podtrzymuje wcześniejsze stanowisko HAS z 2010 r.</u>
HAS (Francja), rok 2010	Extavia w leczeniu SM - ponowna ocena stosowania interferonu beta i octanu glatirameru w stwardnieniu rozsianym.	<u>Zalecenia:</u> Komitet Przejrzystości rekomenduje dalsze finansowanie produktu leczniczego Extavia w leczeniu chorych na SM zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami oraz dawkowaniem. Poziom refundacji: 65% Zastosowanie produktu leczniczego Extavia nie wiąże się z żadnymi znaczącymi dodatkowymi efektami zdrowotnymi (poziom V) w porównaniu do zastosowania preparatu Betaferon w leczeniu SM. <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność produktu leczniczego Extavia 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. Extavia charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem skuteczność/zdarzenia niepożądane.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące interferonu beta 1b w leczeniu RRSM - podsumowanie

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
kliniczne	Kanada	CADTH 2013	+			-
	Polska	PTN 2012	+			-
	Niemcy	AWMF 2012	+			IFNB zalecana są 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, 2011	+			-	
refundacyjne	Francja	HAS 2014	+			Podtrzymano decyzję z 2010 r.
		HAS 2010	+			Podkreślono brak dowodów na skuteczność leku Extavia w długofalowym zapobieganiu postępowi niepełnosprawności u chorych na SM

10.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W opinii wszystkich ekspertów nie ma klinicznych argumentów przeciwko finansowaniu wnioskowanego produktu leczniczego w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych. Jedynie jeden ekspert zwraca uwagę, iż wyłączenie finansowania terapii produktem leczniczym Extavia nie powinno wpływać na możliwość kwalifikacji nowych pacjentów do programu leczenia stwardnienia rozsianego. Zdaniem ekspertów interferon beta-1b jest jednym z podstawowych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM, zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenie czasowe nie ma żadnego uzasadnienia klinicznego. Leczenie interferonem beta-1b powinno być kontynuowane do czasu gdy jest ono skuteczne. Zdaniem ekspertów istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii interferonem beta-1b powyżej 60 miesięcy.

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Extavia w stwardnieniu rozsianym 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>Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>W leczeniu stwardnienia rozsianego (SM), interferon beta-1b Extavia jest jednym z podstawowych produktów leczniczych stosowanych u chorych z postacią rzutowo-remisyjną SM-u. Lek 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 produktu leczniczego w sposób istotny poprawia rokowanie: zmniejsza liczbę rzutów, zmniejsza narastanie niesprawności. Nie ma żadnego merytorycznego uzasadnienia, które uzasadniałoby odmowę finansowania przedstawionego Programu ze środków publicznych.</p>	<p>Przedstawiany 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. Podstawa zaprzestania leczenia w obecnej wersji Programu jest stosownej terapii poprzez ściśle zdefiniowane parametry kliniczne (przejście w postać wtórnie postępującą lub narastanie niesprawności ocenianej</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. med. Adam Stępień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii</p>	<p>Nowelizację programu popieram. Uaktualniona wersja jest zgodna z oczekiwaniami i praktyką kliniczną.</p>	<p>-</p>	<p>w skali EDSS powyżej 4,5). Dotychczasowe obserwacje kliniczne potwierdziły konieczność wydłużenia terapii przy zachowaniu kryteriów programu.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Ze względów merytorycznych leczenie w/w lekiem immunomodulacyjnym jest uzasadnione do chwili trwania skuteczności klinicznej.</p>	<p>Jeżeli przyjęta reguła miałaby znacznie ograniczyć ze względów finansowych kwalifikowanie nowych pacjentów do programu terapeutycznego stwardnienia rozlanego.</p>	<p>j.w.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Zastosowanie interferonów jest terapia I-liniową (leczenie I rzutu) w postaciach rzutowo-remisyjnych stwardnienia rozlanego RRSM u osób < 18 rż, co podkreślają eksperci europejscy (Ghezi et al., 2010) i amerykańscy (Waldman et al., 2011), a także The International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (Chitnis et al., 2009). Opinie te powstały na podstawie analizy dotychczasowych doniesień (Banwell 2005; Ghezi et al., 2009; Mikaeloff et al., 2001; Pohl et al., 2005; Tanenbaum & Segura, 2006; Waubant et al., 2001).</p>	<p>-</p>	<p>Nie ma żadnych badań kontrolowanych dotyczących leczenia interferonami beta w dziecięcych postaciach SM. W badaniach obserwacyjnych potwierdzono jednak skuteczność tych leków w tej grupie wiekowej. Ze względu na występowanie częstszych rzutów w postaciach dziecięcych SM (2-3 x większe ryzyko niż w populacji osób dorosłych) (Gorman et al., 2009) i krótsze przerwy między rzutami w porównaniu do osób dorosłych czas leczenia nie powinien być ograniczony.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Extavia jest podstawowym lekiem pierwszo liniowym w terapii SM. Istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność w okresie powyżej 60 miesięcy stosowania. We wskazaniach rejestracyjnych nie ma ograniczeń czasowych w zakresie stosowania tego leku u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM.</p>	<p>Nie widzę takich przyczyn.</p>	<p>Extavia jest jednym z preparatów interferonu beta zarejestrowanym do leczenia postaci rzutowo-remisyjnej SM (RR SM). Skuteczność leku w okresie krótko terminowym została dokładnie określona w badaniach klinicznych. Istnieje wiele opracowań naukowych na temat skuteczności tego leku w dłuższych okresach czasu, w tym powyżej 60 miesięcy. Wskazują one jednoznacznie, iż lek u pacjentów odpowiadających na jego działanie utrzymuje działanie terapeutyczne w wieloletnich okresach czasu. Taka jest też praktyka we wszystkich krajach świata.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</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. 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.</p>	<p>Nie ma uzasadnienia.</p>	<p>Uważam za słuszne finansowanie powyżej 5 lat, jeżeli nie ma fazy postępującej. Kryterium EDSS 4,5 jest przyjęte arbitralnie, ale moim zdaniem słusznie. Lek nie wpływa na fazę postępującą choroby.</p>

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
[REDACTED]	<p>Wyniki długookresowych badań obserwacyjnych wskazują na niższy odsetek śmiertelności, wolniejszy postęp niepełnosprawności i lepszą jakość życia wśród pacjentów leczonych interferonem beta 1b. Jednocześnie nie zaobserwowano dodatkowych (w stosunku do badań rejestracyjnych) skutków ubocznych.</p> <p>Większość badań długookresowych dla interferonu beta 1b w podanej dawce odnosi się do betaferonu, ale pośrednio również na ich podstawie można wnioskować o stosowaniu w długim okresie preparatu Extavia (również interferon 1b).</p>		<p>Środowisko pacjentów reprezentowanych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego wyraża oczekiwanie, iż pacjenci nie będą pozbawieni dostępu do leczenia refundowanego ze względu na ograniczenia administracyjne czasu terapii, zaś w przypadku gdy ocena stanu neurologicznego i ocena wyników rezonansu wskazuje na skuteczność leku, będą oni leczeni tak długo, jak długo terapia w przypadku konkretnego pacjenta pozostaje skuteczna.</p> <p>Zagrożenie utraty refundacji terapii i w wielu przypadkach brak możliwości samodzielnego jej sfinansowania jest dla pacjentów źródłem lęku i obaw o pogorszenie stanu zdrowia i postępu niepełnosprawności.</p>
[REDACTED]	<p>Interferon beta 1b należy do standardu postępowania w stwardnieniu rozsianym. Znane są długofalowe skutki jego użycia, badano efekty nawet po 21 latach od rozpoczęcia kuracji. Z wyniku tych badań wynika, że jest to lek zmniejszający prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z SM, generalnie jest dobrze tolerowany przez pacjentów, brak poważnych skutków ubocznych. Zgodnie z wskazaniami 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. Jedyńnym 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 SM – do 5 lat ma zatem charakter pozamedyczny, czysto administracyjny i nie znajduje żadnego uzasadnienia klinicznego.</p>	brak	<p>Lek należy do złotego standardu w leczeniu osób z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. 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 1b mówią wręcz o tym, że jest to lek ratujący życie. Zmniejsza bowiem ryzyko zgonu pacjentów z SM.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 22 maja 2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministerstwa Zdrowia z dnia 22 maja 2014 r., pismo znak MZ-PLA-460-16752-101/KK/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:

- **Extavia (interferonum beta-1b)**, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml., kod EAN 5909990650996;

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, (zgodnie z treścią uzgodnionego projektu programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy). Wraz z pismem zleającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia, a także komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozсіяne (ang. *multiple sclerosis*, MS) jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się obecnością rozсіяnych 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 rozсіяnego” odnosi się do dzieci i młodzieży pomiędzy 11. a 18. r.ż. i łączy dotychczas używane terminy stwardnienia rozсіяnego 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 spowolnienie 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. Należy zauważyć, iż w chwili złożenia wniosku żadna z technologii alternatywnych nie była refundowana ze środków publicznych w terapii RRMS powyżej 60 mies. Natomiast zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 14.56) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10: G35)” możliwe jest finansowanie ze środków publicznych dłuższej niż 60 mies. terapii interferonem beta-1a (Avonex) jak i octanem glatirameru (Copaxone)

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność długoterminowej terapii IFNB-1b s.c. w dawce 250 µg względem braku leczenia modyfikującego przebieg choroby po uprzedniej długotrwałej skutecznej terapii

▪ **Niepełnosprawność ruchowa wg średniej zmiany wyniku w skali EDSS**

We wszystkich 4 badaniach: *Bencsik 2006*, *Patti 2006*, LTF – publikacji *Ebers 2010* oraz *Siger 2011*, zaobserwowano wzrost stopnia niepełnosprawności, określonego jako zwiększenie się wyniku w skali EDSS względem wartości początkowej o kolejno: MD (SD): 0,44 (0,91), 0,97 (1,47), mediana zmiany 2,5 oraz MD (SD): 1,45 (2,41). W dwóch badaniach (*Bencsik 2006* oraz *Siger 2011*) stwierdzona zmiana średniego wyniku w skali EDSS w odniesieniu do wartości początkowej była znamienne statystycznie [MD (SD) wynosiła kolejno: 0,44 (0,91), p=0,016 oraz 1,45 (2,41), p=0,0003]. Zestawiając zmiany średnich wyników w skali EDSS, otrzymane w poszczególnych badaniach, można zauważyć, iż w badaniach, w których dłużej stosowano IFNB-1b (*Bencsik 2006*, *Patti 2006* oraz LTF – publikacji *Ebers 2010*) nastąpił mniejszy wzrost stopnia niepełnosprawności niż w badaniu *Siger 2011*, w którym IFNB podawano przez ok. 2 lata.

▪ **Pogorszenie/stabilizacja stanu chorego, ocenione w skali EDSS**

W badaniu *Patti 2006*, w czasie prowadzenia 6-letniej obserwacji, u ok. 46% chorych nastąpiło pogorszenie się niepełnosprawności, określone jako co najmniej 1 pkt. zwiększenie się wyniku w skali EDSS, zaś stabilizację lub poprawę wyniku w skali EDSS wykazano u 54,19% chorych. Natomiast w badaniu *Siger 2011*, w czasie 34 mies. po zakończeniu ok. 2-letniej terapii IFNB, u ok. 65% chorych zaobserwowano zwiększenie się stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, zaś u pozostałych pacjentów stwierdzono stabilizację wyniku w skali EDSS.

▪ **Progresja do wtórnie postępującej postaci SM (ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS)**

W badaniu *Patti 2006*, w którym chorzy otrzymywali leczenie przez 6 lat odsetek chorych, u których wystąpiła progresja do SPMS wyniósł 31,5%, zaś w badaniu LTF w grupie pacjentów, którym podawano IFNB-1b w dawce 250 µg przez ok. 8,9 lat (mediana czasu trwania terapii), odsetek ten wyniósł 43,8%. Należy jednakże zauważyć, iż mediana czasu od wystąpienia objawów choroby do chwili jej progresji do SPMS wynosiła ok. 17 lat. Natomiast w badaniu *Siger 2011* w okresie maksymalnie 36 mies. po zakończeniu terapii wnioskowanym IFNB, trwającej średnio 25 mies., progresję SM do postaci wtórnie postępującej zaobserwowano jedynie u 2 (4,7%) chorych.

▪ **Roczna częstość rzutów**

W 4 badaniach, w których IFNB-1b w dawce 250 µg był podawany przez co najmniej 6 lat (w badaniach *Bencsik 2006* i *Patti 2006* przez 6 lat, w badaniu *Knobler 1993* przez ponad 6 lat, zaś w publikacji *Ebers 2010* przez 8,9 lat – mediana czasu leczenia), wykazano redukcję rocznej częstości rzutów w czasie terapii. W dwóch badaniach różnica pomiędzy wartością końcową a początkową osiągnęła znamienność statystyczną (w badaniu *Bencsik 2006* MD= -1,04, p<0,001, zaś w badaniu *Patti 2006* MD=-0,90, p<0,0001). Natomiast w badaniu *Siger 2011*, w którym chorzy otrzymywali IFNB przez średnio 25 mies. (w tym jedynie 11 (25,6%) chorych otrzymywało IFNB-1b s.c.), po 34 mies. od zaprzestania terapii zaobserwowano wzrost rocznej częstości rzutów, względem wartości uzyskanej w czasie trwania terapii [MD (SD)=0,26 (0,52)]. Wykazana różnica pomiędzy wartością końcową a początkową jest istotna statystycznie (p=0,002).

▪ **Zmiany w obrazie MRI**

Jedynie w badaniu *Patti 2006* podano wyniki odnoszące się do zmiany obciążeń ogniskami SM, stwierdzonej w rezonansie magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Wykazano w nim, iż niezależnie od metody obrazowania (zarówno w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem jak i obrazach T2-zależnych) po 6-ciu latach terapii stwierdzono wzrost obciążenia ogniskami SM (odpowiednio o 0,6 i 2,3 w porównaniu do wartości początkowej).

▪ **Dodatkowa analiza skuteczności, przeprowadzona na podstawie badania Trojano 2007**

W badaniu *Trojano 2007*, w którym oceniano skuteczność długookresowej terapii IFNB w porównaniu z brakiem leczenia, jedynie 180 (16,3%) chorych otrzymywało IFNB-1b w dawce 250 µg. W związku z czym jego wyniki stanowią jedynie uzupełnienie analizy skuteczności, wykonanej przez wnioskodawcę. W badaniu tym wykazano, iż w grupie chorych przyjmujących długookresową terapię IFNB (N=1 103) względem grupy pacjentów nie otrzymujących powyższego leczenia (N=401) znacznie rzadziej następowała progresja do postaci wtórnie postępującej SM [HR=0,38 (95%CI: 0,24-0,58), p<0,0001], zaś różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Ponadto zaobserwowano również, iż u chorych, leczonych IFNB, czas do osiągnięcia 4 lub 6 punktów w skali EDSS (liczony od czasu pierwszej wizyty) jest dłuższy względem wyniku uzyskanego, u pacjentów z grupy kontrolnej. Różnice pomiędzy badanymi grupami dla obu powyższych punktów końcowych osiągnęły znamienność statystyczną [dla EDSS 4: HR= 0,70 (95%CI: 0,53-0,94), p=0,0174, a dla EDSS 6: HR=0,60 (95%CI: 0,38-0,95), p=0,0304].

Bezpieczeństwo stosowania

▪ **Bezpieczeństwo stosowania na podstawie badań klinicznych**

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa stosowania IFNB-1b powyżej 5 lat pochodzące z badań LTF (*Reder 2010*), *Patti 2006* oraz *Fernandez 2012*.

✓ LTF (*Rader 2010*): przyjmowanie IFNB-1b w ciągu ostatnich 2 lat szesnastoletniego okresu obserwacji wiązało się występowaniem typowych dla IFNB zdarzeń niepożądanych, takich jak: objawy grypopodobne (31,9%), gorączka (21,7%), ból głowy (27,5%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia – obrzęk, zaczerwienienie, ból (81,2%), złe samopoczucie (23,2%), ból mięśni (21,7%) oraz podwyższony poziom transaminaz (10,1%). Nie zaobserwowano martwicy skóry. Wśród 28 chorych, którzy przez co najmniej 80% 16-letniego okresu obserwacji otrzymywało IFNB-1b, w zarejestrowanej dawce (250 µg), częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska. Dodatkowo, na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D, oceniono częstość występowania depresji na 42,0% (co najmniej umiarkowane odczuwanie przez chorego lęku lub depresji).

✓ *Patti 2006*: podczas 6-letniego okresu obserwacji długoterminowe leczenie IFNB-1b 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 badanych grupach łącznie (IFNB-1a oraz IFNB-1b) 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.

- ✓ Fernandez 2012: u większości chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie trwania badania (75,6%). W podgrupie chorych, stosujących się do zaleceń terapeutycznych, odnotowano ogółem zdarzenia niepożądane, takie jak: ból w miejscu podania (51,2%), zaczerwienienie w miejscu podania (51,2%), ból głowy (36,6%), dreszcze (32,9%), stan zapalny w miejscu podania (31,7%), ból mięśni (26,8%) oraz gorączka (22%).

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

- ✓ Zgodnie z treścią *ChPL Extavia* najczęściej na początku leczenia obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe), reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem leczniczym Extavia w dawce 250 µg. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego Extavia do obrotu były: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, stan splątania, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie oraz krwotok miesięczkowy.

- ✓ W dokumencie FDA z 2012 roku (*Highlights of Prescribing Information*) dodatkowo wskazano, iż stosowanie produktu leczniczego Extavia wiąże się z depresją, leukopenią, wzrostem poziomu enzymów wątrobowych, osłabieniem, wzmożonym napięciem mięśni, miastenią oraz ryzykiem powstawania immunogenności. Odnotowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby. Rekomenduje się wykonywanie testów czynnościowych tarczycy co 6 mies. u chorych z dysfunkcjami wątroby w wywiadzie oraz w przypadku specjalnych wskazań klinicznych. Stosowanie IFNB-1b podczas ciąży powinno być dozwolone warunkowo. W przypadku kobiet karmiących piersią zaleca się przerwanie karmienia lub stosowania leku. Nie określono profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności IFNB-1b u dzieci oraz u osób powyżej 65. roku życia.
- ✓ Dodatkowo odnaleziono dokument opublikowany na stronie EMA w 2014 roku, w którym zamieszczono informacji na temat zespołu nerczycowego oraz stwardnienia kłębuszków nerkowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

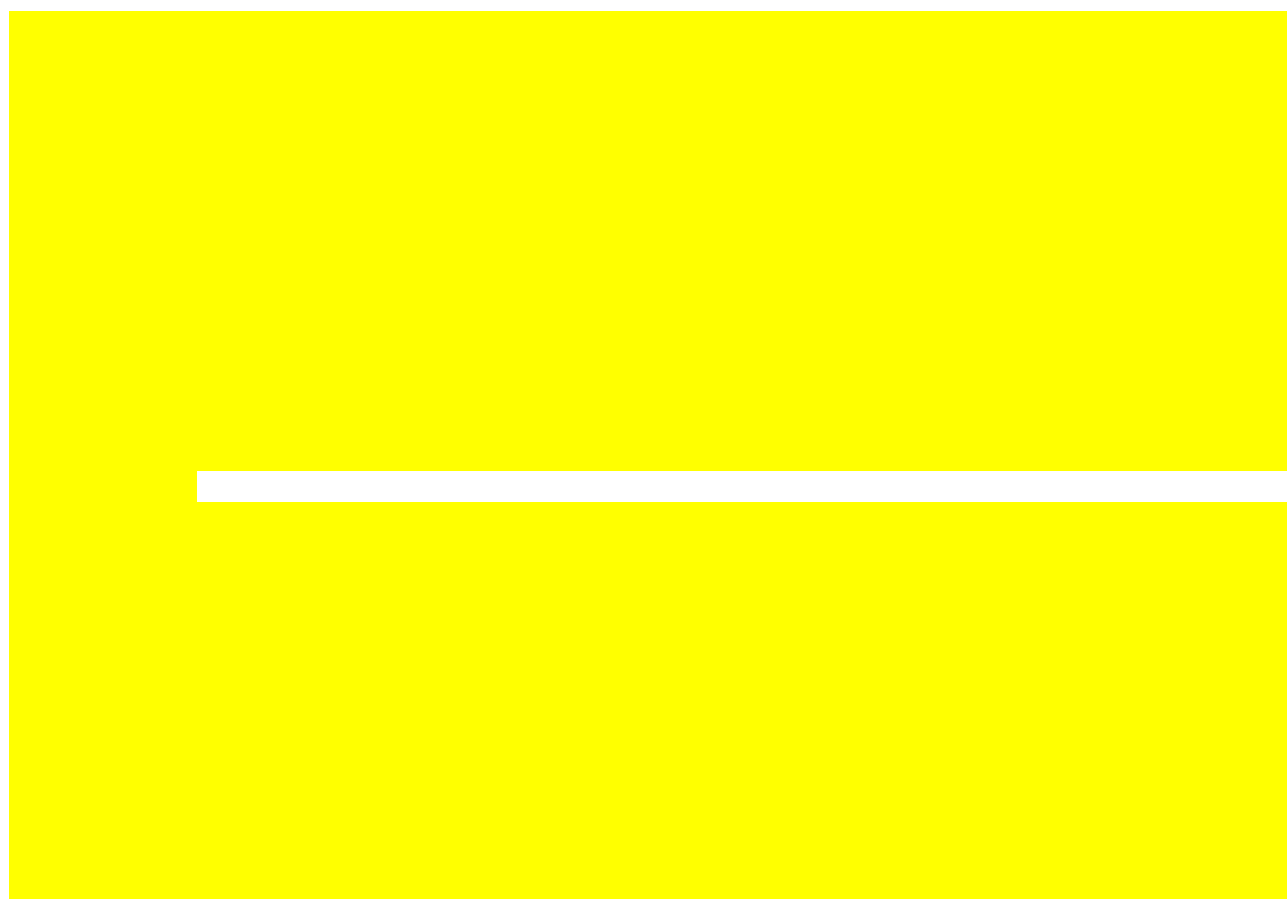
[Redacted content]



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) związanych z finansowaniem leków immunomodulujących, w szczególności interferonu beta-1b (produktu leczniczego Extavia), w programie leczenia stwardnienia rozsianego w przypadku całkowitego zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w tym programie..

Oceniania technologia medyczna jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.







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

Rekomendacje kliniczne

(MSTCG), 2006, 2008	Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations EMSP - European MS Platform.
AAN 2011	Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. 2011.
ABN 2009	Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis Revised (2009) http://www.theabn.org/abn/userfiles/file/ABN_MS_Guidelines_2009_Final%281%29.pdf
AWMF 2012	DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf
Banwell 2011	Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient http://www.sickkids.ca/brainnetwork/Portals/0/speakers/Banwell-nrneurol.pdf
CADTH/CED AC 2013	Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013, Volume 1, Issue 2C.
Ghezzi, 2010	The management of multiple sclerosis in children: a European view. <i>Mult Scler</i> . 2010 Oct;16(10):1258-67.
IPMSSG 2010	Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants.
IRF 2010	Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedstidning/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm
NICE 2013	Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis (NICE technology appraisal guidance 127). 2007 (2010), 2013 http://www.nice.org.uk/Search.do?x=27&y=19&searchText=multiple+sclerosis&newsearch=true
PTN 2012	http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=4&indeks_art=24&fraz=stwardnienie%20rozlanie 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/201112tsang.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

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. <i>Acta neurologica Scandinavica</i> 2006; 113(4):241-247.
Bencsik 2006	Bencsik K., Füvesi J., Friczka-Nagy Z., i in., Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN-beta-1b: results of a 6-year follow-up. PMID: 16487029 <i>J Interferon Cytokine Res</i> . 2006 Feb;26(2):96-100
LTF (Ebers 2010)	Ebers G.C., Traboulsee A., Li D., i in., Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> YR: 2010 VL: 81 NO: 8 PG: 907-12

Knobler 1993 Knobler R., Greenstein J., Johnson K., Lublin F., i in., Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. PMID: 8301153 J Interferon Res. 1993 Oct;13(5):333-40

Siger 2011 Siger M., Durko A., Nicpan A., Konarska M. i in. Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity. Journal of the Neurological Sciences 303 (2011) 50-52

Trojano 2007 Trojano M., Pellegrini F., Fuiani A. Paolicelli D. et al: New Natural History of Interferon-β Treated Relapsing Multiple Sclerosis, Ann Neurol 2007;61:300–306

Analiza ekonomiczna

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

Rekomendacje refundacyjne

HAS 2010 Haute Autorite de Sante: COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 21 juillet 2010: EXTAVIA 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 15 (CIP : 386 554-5). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/extavia_-_ct-8731.pdf (data dostępu: 23.06.2014)

HAS 2014 Haute Autorite de Sante: COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 7 mai 2014: EXTAVIA 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable B/15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 1,2 ml (CIP : 34009 386 554 5 2); B/15 flacons + seringues pré-remplies en verre de 2,25 ml (CIP : 34009 269 943 5 8). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13447_EXTAVIA_PIS_RI_Avis1_CT13447.pdf (data dostępu 01.07.2014)

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED]; „Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat”, analiza kliniczna, Wersja 1.1; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 czerwca 2014 r;
- Zal. 2. [REDACTED]; „Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat”, analiza ekonomiczna, Wersja 1.1; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 czerwca 2014;
- Zal. 3. [REDACTED]; „Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo -remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat”, analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 16 czerwca 2014 r.;
- Zal. 4. [REDACTED]; „Extavia® (interferon beta-1b) w leczeniu chorych na postać rzutowo – remisyjną stwardnienia rozsianego (RRSM) przez okres dłuższy niż 5 lat”, analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.0; MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 17 kwietnia 2014.
- Zal. 5. Uzupełnienie wnioskodawcy - Załącznik do pisma z dnia 17 czerwca 2014 roku: Komentarz wykonawcy analiz HTA do uwag względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)