



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Tecfidera (fumaran dimetylu)**
**we wskazaniu: Leczenie stwardnienia rozsianego
u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-30/2014

Data ukończenia: 20 listopada 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Idec Limited

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

ABN – Association of British Neurologists

ACTH – hormon adrenokortykotropowy

Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AKL – analiza kliniczna

ARR (ang. *annual relapse rate*) roczna częstość rzutów choroby

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BG-12 – fumaran dimetylu, Tecfidera

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CIS – (ang. *Clinically Isolated Syndrome*) klinicznie izolowany zespół

CUA – (ang. *cost utility analysis*) analiza kosztów użyteczności

EDSS – (ang. *Expanded Disability Status Scale*) skala uszkodzeń układu nerwowego Kurtzkego

EMA – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków

FDA – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki

FS – (ang. *functional system*) układ czynnościowy

GA – octan glatirameru

i.m. – (łac. *infectio intramuscularis*) iniekcja domięśniowa

ICUR – (ang. *incremental cost utility ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności

IFN-5Y- IFNB-1b (Extavia) stosowany do 5 lat

IFNB – interferon beta

INFB-1a – interferon beta-1b

INFB-1b – interferon beta-1a

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy

MRI – (ang. *magnetic resonance imaging*) obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

MS – (ang. *multiple sclerosis*) – stwardnienie rozsiane

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska agencja HTA

PL – program lekowy

PLC – placebo

PPMS – (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*) pierwotnie przewlekłe postępujące stwardnienie rozsiane

PRAC – (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

PRMS – (ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*) postępująco-nawracające stwardnienie rozsiane

QALY – (ang. *quality adjusted life years*) lata życia skorygowane o jakość

RCT – (ang. *randomized clinical trial*) randomizowane badanie kliniczne

RMP – (ang. *The Risk Management Plan*) plan zarządzania ryzykiem

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)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne;

RRMS – (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*) rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego

RSS – (ang. *risk sharing scheme*) instrument podziału ryzyka

s.c. – (łac. *infectio subcuanea*) podanie podskórne

ScHARR – School of Health and Related Research

SM – (łac. *Sclerosis Multiplex*) stwardnienie rozsiane

SMC – Scottish Medicines Consortium

SPMS – (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*) wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane

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

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

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

VBA – Visual Basic for Applications

WLR – Wykaz leków refundowanych

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

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 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 | 8 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 12 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 17 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 17 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 17 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 17 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 18 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 18 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 18 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 24 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 24 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 28 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 28 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 28 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 28 |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 29 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 40 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 40 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 41 |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 45 |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 46 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 48 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 48 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 48 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 54 |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 55 |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 56 |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 57 |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 59 |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 60 |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji..... | 61 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet | 61 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 61 |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 64 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 65 |

| | |
|---|-----------|
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 65 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji..... | 69 |
| 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 70 |
| 7. Uwagi do zapisów programu lekowego | 70 |
| 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 70 |
| 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii..... | 71 |
| 9.1. Rekomendacje kliniczne | 71 |
| 9.2. Rekomendacje refundacyjne..... | 71 |
| 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji | 73 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 73 |
| 11. Opinie ekspertów..... | 75 |
| 12. Kluczowe informacje i wnioski | 78 |
| 13. Źródła..... | 83 |
| 14. Załączniki | 85 |
| 15. Aneks..... | 86 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 17.09.2014 MZ-PLR-4610-362-(1)/BR/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:

- Tecfidera 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 14 kapsulek w blistrach, kod EAN 0646520415445;
- Tecfidera 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, 56 kapsulek w blistrach, kod EAN 0646520415452;

Wnioskowane wskazanie: Leczenie stwardnienia rozсіяnego u dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego [kryteria zostały przedstawione w rozdziale 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją – przypis analityka AOTM]

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

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

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

Bezpłatnie (obie postacie leku)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)¹

- Tecfidera 120 mg:
- Tecfidera 240 mg:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

¹ Komentarz analityka AOTM: Wnioskowana cena zbytu netto uległa zmianie w toku procesowania przedmiotowego zlecenia MZ. Przedstawiono aktualną, obniżoną względem pierwotnie przedstawionej we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, cenę, przekazaną przez wnioskodawcę do MZ wraz z uzupełnieniem analiz względem wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 22 października 2014 r.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
SL6 4AY, Berkshire
Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Biogen Idec Poland Sp. z o.o.,
ul. Poleczki 35
02-822 Warszawa

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Etanercept:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 17 września 2014 roku do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (data pisma: 17.09.2014) znak pisma MZ-PLR-4610-362(1)/BR/14 z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji 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 zbytu produktów leczniczych:

- Tecfidera (fumaran dimetylu), 120 mg kapsułki dojelitowe, twarde, kod EAN 0646520415445;
- Tecfidera (fumaran dimetylu), 240 mg kapsułki dojelitowe, twarde, kod EAN 0646520415452

Wnioskowane wskazanie: *Leczenie stwardnienia rozlanego u doroslych pacjentów w ramach programu lekowego*, zgodnie z kryteriami kwalifikacji.

Wraz z pismem zlecającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia (uwzględniający brak administracyjnych ograniczeń czasowych leczenia SM), a także komplet analiz farmakoekonomicznych.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 3 października 2014 r. znak: AOTM-OT-4351-30(13)/DN_MDa/2014 Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, po czym MZ w piśmie z dnia 6 października 2014 r. znak: MZ-PLR-4610-360(1)/BR/14 (data wpływu do Agencji 9 października 2014 r.) wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Następnie zgodnie z pismem z dnia 23 października 2014 r. znak: MZ-PLR-4610-360(2)/BR/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienie względem uwag do analiz załączonych do wniosków. Dodatkowo przesłano również uaktualnione wnioski objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zawierające obniżone wnioskowane ceny zbytu netto. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA i uzupełnienie:

- Wójcik A., Golicki D., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego; Analiza problemu decyzyjnego; HealthQuest Warszawa 2014;
- Jaškowiak K., Wójcik A., Golicki D., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego; Analiza kliniczna; HealthQuest Warszawa 2014;
- Dworakowska I., Golicki D., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego; Analiza ekonomiczna; HealthQuest Warszawa 2014;
- Golicki D., Jaškowiak K., Dworakowska I., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego; Analiza wpływu na budżet; HealthQuest Warszawa 2014;
- Dworakowska I., Golicki D., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego; Analiza racjonalizacyjna; HealthQuest Warszawa 2014.

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

Produkt leczniczy Tecfidera (fumaran dimetylu), nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTM

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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), interferonu beta-1a (Avonex – podanie domięśniowe i Rebif – podanie podskórne) oraz interferonu beta-1b (produkt leczniczy Betaferon i Extavia).

Tabela 1. Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczace technologii alternatywnych

| Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|--|---|--|
| Interferon beta -1a | | |
| <p>Stanowisko RP nr 131/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 116/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (interferon beta 1a), (...) 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w I linii (...)</p> | <p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (interferon-beta 1a), (...), 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.”</p> <p><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.</p> <p>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 (...)</p> |
| <p>Stanowisko RP nr 204/2014 z dn. 7 lipca 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 167/2014 z dn. 7 lipca 2014 r.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> 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. (...)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie interferonów, w tym interferonu beta -1a jest powszechnie akceptowaną i przyjętą technologią we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Na podstawie wieloosrodkowego badania randomizowanego o wysokiej jakości oraz klinicznych, kilkunastoletnich obserwacyjnych badań klinicznych udokumentowano, że stosowanie interferonów w I linii leczenia, w tym także interferonu beta-1a, w pływają m. in. na zmniejszenie średniej liczby rzutów choroby (wydłuża czasokres między rzutami), na ich przebieg oraz opóźnia lub łagodzi progresję objawów neurologicznych, a tym samym stopnia</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje 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)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady 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.</p> <p>Wydłużenie okresu leczenia pacjenta w ramach znowelizowanego programu lekowego z zastosowaniem wnioskowanej technologii wiąże się ze znacznym wzrostem wydatków ze strony płatnika publicznego. Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający dla zapewnienia efektywności kosztowej terapii. W celu uzyskania takiej efektywności z chwilą wydłużenia czasu podawania leku, wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców.</p> <p>Wprowadzenie wnioskowanej zmiany do programu lekowego, polegającej na wydłużeniu terapii ponad 60. miesiąc, nie może się wiązać z zaostreniem kryteriów włączenia chorych do programu.</p> |
| Interferon beta -1b | | |
| <p>Stanowisko RP nr 221/2014 z dn. 21 lipca 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 172/2014 z dn. 21 lipca 2014 r.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b), (...), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10: G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenia SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy), (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie - pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia (interferon beta---1b), (...), w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10: G35)”, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność wprowadzenia leczenia</p> |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|--|---|--|
| | <p>i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne. Rada nie wnosi uwag do programu lekowego. Rada wnosi o przedstawienie instrumentu podziału ryzyka, zapewniającego uzyskanie poziomu efektywności kosztowej</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. Interferonem beta-1b w leczenie stwardnienia rozsianego.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego. Zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci MS, zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego. Leczenie interferonem beta-1b powinno być kontynuowane tak długo jak utrzymuje się jednoznaczny efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane. Jednak ostrożna i dokładna kwalifikacja pacjentów do programu lekowego jest wskazana i konieczna, gdyż wysokie koszty leku i znaczna grupa potencjalnych chorych prowadzi do zaangażowania olbrzymich środków finansowych NFZ.</p> <p>Rada zwraca uwagę, że koszt ICUR (...) jest wyższy w oszacowaniu AOTM, niż przedstawiony przez wnioskodawcę i przekracza próg efektywności kosztowej zapisany w ustawie.</p> | <p>immunomodulującego powyżej 60 miesięcy interferonem beta-1b w terapii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego bez ograniczeń długości trwania terapii. Zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (...), zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego.</p> <p>Także polskie i zagraniczne rekomendacje kliniczne podkreślają, że leczenie interferonem beta-1b powinno być kontynuowane tak długo, jak utrzymuje się jednoznaczny efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane.</p> |
| <p>Stanowisko RP nr 174./2014 z dn. 9 czerwca 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 147/2014 z dn. 9 czerwca 2014 r.</p> | <p><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 rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, w ramach (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie wnosi uwagi do programu lekowego</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Betaferon (interferon beta-1b) jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w linii leczenia stwardnienia rozsianego (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.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, (...), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne 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 rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.</p> <p>W opinii polskich ekspertów klinicznych, finansowanie terapii produktem leczniczym Betaferon powyżej 60 miesięcy, jest celowe pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia</p> |
| Interferon beta | | |
| <p>Stanowisko RK nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r.²</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje pozytywne stanowisko odnośnie finansowania Interferon beta 1-a w ramach TPZ leczenia stwardnienia rozsianego.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, Wnioskowany projekt programu zdrowotnego poprawia obecną sytuację w zakresie dostępu pacjentów do terapii, poprzez rozszerzenie grupy docelowej (...)</p> |

² [w tym produktów leczniczych: Avonex, Rebif i Betaferon – przyp. analityka]

Leczenie stwardnienia rozlanego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|--|
| | Zmiany w zapisach TPZ dotyczą min. obniżenia wieku dla terapii poniżej 16 roku życia i wydłużenia maksymalnego czasu leczenia do 5 lat. | |
| Stanowisko RK nr 85/2011 z dn. 26 września 2011 r. Rek. Prezesa Agencji nr 70/2011 z dn. 26 września 2011 r. | <u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia 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>Zalecenia:</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 |
| Octan glatirameru (Copaxone) | | |
| Stanowisko RP nr 130/2014 z dn. 5 maja 2014 r. Rek. Prezesa Agencji nr 117/2014 z dn. 5 maja 2014 r. | <u>Zalecenia:</u> 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. <u>Uzasadnienie:</u> 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. W opinii wszystkich krajowych ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej SM powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia (...) | <u>Zalecenia:</u> 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. <u>Uzasadnienie:</u> 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.. |
| Stanowisko RP nr 47/2012 z dn. 13 sierpnia 2012 r. Rek. Prezesa Agencji nr 39/2012 | <u>Zalecenia:</u> 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 | <u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego”. Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w |

| Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|--|--|
| z dn. 13 sierpnia 2012 r. | kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu dla octanu glatirameru | ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru”. <u>Uzasadnienie:</u> 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. |
| Uchwała RK Nr 42/11/2008 z dn. 6 sierpnia 2008 r. | <u>Zalecenia:</u> 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. <u>Uzasadnienie:</u> Octan glatirameru ma efektywność kliniczną podobną do interferonów, korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozlanego. Istnieje grupa pacjentów, którzy nie tolerują leczenia interferonami lub leczenie to jest u nich nieskuteczne. (...) | bd |

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

[Źródło: Szczeklik 2013]

Epidemiologia

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś roczna zapadalność na stwardnienie rozlane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Stwardnienie rozlane dotyka 2,5 mln osób na całym świecie, z czego około 500 tys. 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]

Tabela 2. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

| Ekspert | Dane epidemiologiczne |
|--|---|
| <p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz</p> <p>Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii</p> | <p><u>Zapadalność:</u> 3,0-3,5/100 000 populacji ogólnej; <u>Chorobowość:</u> 100-110/100 000 populacji ogólnej; <u>Liczba/odsetek osób stosujących Tecfidera:</u> Lekami I-szej linii powinni być leczeni chorzy z rzutowo-remisyjną postacią SM-u. W Polsce uwzględniając wartość wskaźnika zapadalności rocznie liczbę nowo rozpoznanych przypadków SM-u można oszacować na poziomie 1200 osób. Postać rzutowo-remisyjna szacunkowo jest rozpoznawana w 75% przypadków, czyli u ok. 900 osób. Uwzględniając, że mamy aktualnie 5 produktów leczniczych w Programie Leczenia lekami I-szej linii + jako 6-ty lek Tecfidera można szacować, że będzie ona stosowana u ok. 150 chorych.</p> |
| <p>[Redacted]</p> | <p><u>Zapadalność:</u> nie przedstawiono; <u>Chorobowość:</u> nie przedstawiono; <u>Liczba/odsetek osób stosujących Tecfidera:</u> Pojedyncze w Polsce;</p> |
| <p>[Redacted]</p> | <p><u>Zapadalność:</u> 1100-1700 osób rocznie zapada na postać rzutowo-remisyjną (<i>Potemkowski 2009</i>); <u>Chorobowość:</u> Ponad 45 000 osób z rozpoznaniem SM w Polsce (na podstawie danych NFZ); <u>Liczba/odsetek osób stosujących Tecfidera:</u> nie przedstawiono;</p> |
| <p>[Redacted]</p> | <p><u>Zapadalność:</u> nie przedstawiono; <u>Chorobowość:</u> nie przedstawiono; <u>Liczba/odsetek osób stosujących Tecfidera:</u> Tecfidera ma być jednym z kilku leków pierwszego rzutu w leczeniu stwardnienia rozsianego. Można jedynie oszacować łącznie grupę pacjentów, która powinna przyjmować leki pierwszego rzutu. Nie sposób obecnie ocenić, który preparat będzie częściej lub rzadziej wybierany przez pacjentów i lekarzy, a zatem odpowiedzieć na to pytanie;</p> |

Etiologia i patogenezę

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego (...) Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ następnie CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek 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 rozlanego opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wieloogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

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

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

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

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

Obraz kliniczny

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

objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia³. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. (...) „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy” [Selmaj 2005].

[Źródło: Losy 2013, Selmaj 2005]

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

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

| Nazwa skali | Opis skali |
|---|--|
| Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) 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</p> <p>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</p> |

³ <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/20>

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

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

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

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

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

[Źródło: *Diagnoza wstęp do stwardnienia rozlanego (SM) 2008*⁴]

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

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

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

[Źródło: *Szczeklik 2013, Losy 2013*]

Przebieg naturalny i rokowanie

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

⁴ http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf (data dostępu 20.11.2014 r)

Opis proponowanego programu lekowego (PL)

Poniżej przedstawiono jedynie te zapisy uzgodnionego projektu PL, które odnoszą się bezpośrednio do fumaranu dimetylu. Pozostałe zapisy dotyczące interferonów beta oraz octanu glatirameru są tożsame z zapisami obecnie obowiązującego PL: *Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)*.

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

| | |
|---------------------------------------|---|
| Nazwa programu | „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G.35)” |
| Cel programu | Celem leczenia jest terapia SM przy zastosowaniu: Fumaran dimetylu, interferonów beta (1a i 1b) oraz octanu glatirameru |
| Kryteria włączenia do programu | Leczenie fumaranem dimetylu: - wiek od 18 roku życia; - rozpoznanie postaci rzutowo remisyjnej stwardnienia rozlanego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami i rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; - w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozlanego, wystąpienie co najmniej 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; - uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji; - pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. |
| Kryteria wyłączenia z programu | Leczenie fumaranem dimetylu: - nadwrażliwość na fumaran dimetylu lub substancje pomocnicze; - pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby; - ciąża; - inne przeciwwskazania wymienione w ChPL Tecfidera |
| Dawkowanie i sposób podawania | Leczenie fumaranem dimetylu: Dawka początkowa wynosi 120 mg dwa razy dziennie. Po 7 dniach dawkę należy zwiększyć do dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. Możliwe jest tymczasowe zmniejszenie dawki do 120 mg dwa razy dziennie w celu ograniczenia występowania działań niepożądanych. Po upływie miesiąca należy wznowić stosowanie dawki zalecanej, czyli 240 mg dwa razy dziennie. |
| Monitorowanie leczenia | Leczenie fumaranem dimetylu: Badania biochemiczne oceniające: - funkcje nerek i wątroby – po 3 i 6 miesiącach leczenia, następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych; - morfologię krwi z rozmazem – po pierwszych 6 miesiącach leczenia i następnie co 6 do 12 miesięcy oraz według wskazań klinicznych; Rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia; Badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia. |
| Czas pozostania w programie | 1) terapia interferonem beta lub octanem glatirameru lub fumaranem dimetylu może być przedłużona o każde kolejne 12 miesięcy u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia zgodnie z pkt. 4 i kryteriów nieskuteczności pkt. 5.1 PL; 2) leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia; 3) po ukończeniu 18 r.ż. nie ma konieczności ponownej kwalifikacji pacjenta do programu po przeniesieniu leczenia do ośrodka dla dorosłych. |

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: 10.11.2014) strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych tj.: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, *International Pediatric SM Study Group*, *American Academy of Neurology*, *International Pediatric SM 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)*.

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.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych uwzględniających zastosowanie preparatu Tecfidera. Jest to najprawdopodobniej związane z niedawną datą rejestracji tego leku do leczenia SM na terenie Unii Europejskiej oraz USA. Odnaleziono informację, że Tecfidera będzie uwzględniona w najnowszych wytycznych klinicznych NICE dotyczących leczenia SM, jednak nie zostały one jeszcze opublikowane (w chwili zakończenia prac nad analizą weryfikacyjną były one dostępne na stronie internetowej NICE jedynie w postaci draftu).

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 |
|---|---|--|--|
| 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. |
| 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. |
| Świat International Pediatric SM Study Group (IPMSSG) 2007, 2010 | 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 |
| 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 |
| 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 | Zalecenia: 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 |
| 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. |

| Kraj / region | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendowane interwencje |
|---|---|--|--|
| Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2013 | Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozsianego | Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej | <p>Zalecenia: NICE zaleca stosowania terapii modulującej powyżej 18 r.ż., w poszczególnych dokumentach odnośnie pojedynczych technologii NICE rekomenduje stosowania interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu MS, natalizumabu oraz fingolimodu w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonami. Teriflunomid zalecany jest w terapii RRMS o przebiegu łagodnym nie przechodzącym w postać ciężką (2013 r.).</p> <p>Odnosnie terapii IFN-β może być wdrożona pod warunkiem, że pacjent z RRMS spełnia następujące cztery warunki: może przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, miał co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat, jest w wieku 18 lat lub więcej, nie ma przeciwwskazań co do stosowania IFNB (rewizja 2004 r.).</p> <p>W maju 2012 r. pojawił się szkic aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, treść sugeruje wzięcie pod uwagę części populacji pediatrycznej (powyżej 16 roku życia): Planowana data publikacji zaktualizowanych wytycznych: październik 2014 r.</p> |
| Wielka Brytania Association of British Neurologists (ABN), 2009 | Stwardnienie rozsiane | Nie podano | <p>Zalecenia: ABN rekomenduje stosowanie GA i IFNB pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 roku życia (nieopuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem reemitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia z nawracającym postacią stwardnienia rozsianego.</p> |
| Dania Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010 | Leczenie modyfikujące przebieg choroby – stwardnienie rozsiane | Rekomendacja wydana na podstawie badania klinicznego III fazy | IRF rekomenduje stosowanie w I linii leczenia stwardnienia rozsianego w postaci rzutowo-remisyjnej interferonów beta-1b (Betaferon, Extavia), interferonów beta-1a (Avonex, Rebif) oraz octanu glatirameru (Copaxone), natomiast w II linii leczenia mogą być stosowane: natalizumab (Tysabri) oraz mitoksantron. |
| Australia Royal Australian College of General Practitioners – RACGP 2011 | Stwardnienie rozsiane – diagnostyka, postępowanie, rokowanie | Badania kliniczne | RACGP wymienia leki stosowane w I linii leczenia RRMS: IFNB-1a, IFNB-1b, GA. |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013 | Stwardnienie rozsiane-postać RRMS | | CDEC rekomenduje IFNB oraz GA w terapii RRMS. Jako wstępne leczenie zalecany jest GA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest terapia IFN-beta. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFN-beta lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia GA. W przypadku niepowodzenia ww. Terapii możliwe jest wdrożenie terapii fingolimodem, natalizumabem, fumaranem dimetylu. W doborze terapii należy uwzględnić indywidualne cechy pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii. |
| USA American Academy of Neurology, 2002, 2011 (AAN) | 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 . W grupie IFN wyróżniono: IFN-beta-1b (Betaseron) oraz IFN-beta-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie IFN-beta, jak wykazano w badaniach, korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFN-beta jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał neutralizujących NAb w organizmie pacjenta. Zwraca się uwagę, że szybkość wytwarzania przeciwciał neutralizujących (NAB) jest prawdopodobnie mniejsza podczas stosowania IFNB-1a i w porównaniu z IFNB-1b. Obecność NAb może być powiązana ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej leczenia IFN-beta. 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. Do innych leków, które potencjalnie mogą mieć zastosowanie w terapii RRMS, należą: azatropina, kładrybina, metotreksat czy |

| Kraj / region | Przedmiot rekomendacji | Metodyka wydania rekomendacji | Rekomendowane interwencje |
|---------------|------------------------|-------------------------------|---|
| | | | mitoksantron. Jednakże, ze względu na małą ilość dowodów naukowych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa, stosowanie tych preparatów powinno być ograniczone. |

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. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii | W grupie produktów leczniczych stosowanych jako I-sza linia w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM-u stosuje się produkty lecznicze interferonu beta b1 (Betaferon, Extavia), interferonu beta 1a, octan glatirameru oraz natalizumebu w szczególnie ciężkich przypadkach. | Tecfidera może częściowo zastępować produkty lecznicze stosowane do leczenia postaci rzutowo-remisyjnej SM-u, ale w najbliższym okresie bez wątpienia nie zostaną one w najbliższym czasie całkowicie zastąpione przez nowe leki. | Najtańszą technologią są produkty lecznicze interferonu beta 1b. | Aktualnie skuteczność wszystkich produktów leczniczych stosowanych w ramach wymienionego Programu Lekowego jest porównywalna. | Zgodnie z opinią ekspertów, w chwili obecnej, zalecane są leki immunomodulujące (produkty lecznicze interferonu beta 1b i 1a oraz octan glatirameru) a w szczególnie ciężkich przypadkach chorobowych natalizumab. |
| | Avonex, Rebrif, Betaferon, Extavia, Copaxone | Avonex, Rebrif, Betaferon, Extavia, Copaxone Fumaran jest atrakcyjny dla pacjentów ze względu na doustną formę leku. Przy cenie zbliżonej do innych leków pierwszej linii może w znacznym stopniu je zastąpić. Jednakże ze względu na niepożądanie nigdy nie zastąpi całkowicie. Również należy spodziewać się częściowej nieskuteczności leku i jego zamiany na inne leki pierwszej linii | Nie znam ceny fumaratu | Skuteczność kliniczna zbliżoną do fumaratu mają zarejestrowane i finansowane w Polsce interferony i octan glatirameru. | Nie przedstawiono. |
| | Interferony: Betaferon, Rebrif, Avonex, Extavia; Octan Glatirameru: Copaxone – obecnie w programie leczonych jest około 7000 pacjentów; uwzględniając pacjentów kwalifikujących się do leczenia bądź biorących udział w badaniach klinicznych z ww. wskazaniem liczba ta może być dwukrotnie wyższa (szacunkowo). | Interferony: Betaferon, Rebrif, Avonex, Extavia; Octan Glatirameru: Copaxone | Interferony i Octan glatirameru mają zbliżone ceny na polskim rynku (finansowane out of pocet) oraz w refundacji (przetargi w ramach programów lekowych | Interferony i Octan glatirameru mają porównywalną skuteczność | Europejskie rekomendacje nie uwzględniają jeszcze Tecfiderę ze względu na niedawną rejestrację leku w Europie (luty 2014). NICE (brytyjski instytut) wydał pozytywną rekomendację dla Tecfidera jako leku |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| 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 |
|------------|---|---|---|---|---|
| | | | w szpitalach) | | pierwszego rzutu. 23 marca 2013 lek otrzymał pozytywną rekomendację FDA (USA) W Polsce AOTM zarekomendował w bieżącym roku w podanym wskazaniu interferony (Betaferon, Extavia, Rebif, Avonex) oraz octan glatirameru (Copaxone) w ww. wskazaniu. |
| [REDACTED] | Obecnie jako leki pierwszego rzutu w stwardnieniu rozsianym (program <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)</i>) są stosowane następujące preparaty: interferon beta 1b (Betaferon, Extavia) interferon beta 1a (Avonex, Rebif) oraz octan glatirameru (Copaxone). Jako reprezentant organizacji pozarządowej nie mam szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów przyjmujących dany preparat. | Obecnie program lekowy <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)</i> przewiduje możliwość podawania interferonu beta 1a i 1b oraz octanu glatirameru. Przy czym istnieje możliwość zmiany preparatów tak, aby maksymalnie zindywidualizować leczenie (...). Można przypuszczać, że zaistnieje tendencja do zastępowania interferonów beta 1a i 1b oraz octanu glatirameru dimetylem fumaranu, który ma stosunkowo mało uciążliwych skutków ubocznych, jest dość dobrze tolerowany, łatwo podawany (tabletki), a w dotychczasowych badaniach wykazuje wyższą skuteczność terapeutyczną. | Obecnie leki stosowane w programie <i>Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)</i> mają zbliżoną cenę. Różnice są niewielkie. Jak wynika z ostatniego obwieszczenia listy leków refundowanych z dnia 22 sierpnia 2014 najtańszym preparatem jest Extavia (interferon beta 1b). Urzędowa cena zbytu 2862 PLN. | Jak wynika z dotychczas przedstawionych badań (III faza badań klinicznych) Tecfidera wykazuje najwyższą skuteczność wśród leków tzw. Pierwszego rzutu w stwardnieniu rozsianym (...). | Ekspert zamieścił schemat przedstawiający powszechnie używany algorytm, oparty o wskazania rejestracyjne i charakterystykę produktu leczniczego w EMA. RRMS: I linia – Interferon beta 1a i 1b, octan glatirameru; II linia – natalizumab, fingolimod W przypadku braku skuteczności leków 2 rzutu stosuje się cytostatyki np. mitoxantron. Obecnie do leków pierwszego rzutu stosowanych w postaci RRMS należy włączyć Tecfiderę zgodnie z zapisem rejestracyjnym dostępnym na stronach EMA. |

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako komparatory przyjęto 3 aktywne technologie alternatywne (INFB-1a, IFNB-1b oraz GA) oraz placebo. Wybór aktywnych komparatorów został uzasadniony przez wnioskodawcę, faktem iż są to leki stanowiące standard postępowania w leczeniu RRMS. Wybór tych leków jako technologii alternatywnych został uznany przez analityków AOTM za zasadny, w świetle odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, nadesłanych opinii ekspertów oraz aktualnego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Leki te stanowią bowiem aktualną praktykę kliniczną oraz są finansowane ze środków publicznych.

Natomiast wybór placebo jako komparatora nie został uzasadniony przez wnioskodawcę i w świetle dostępności dowodów umożliwiających porównanie z aktywnym komparatorem został uznany przez analityków AOTM za niezasadny. Dlatego też w niniejszej AWA nie przedstawiono wyników badań dotyczących porównania fumaranu dimetylu (TEC) vs PLC. Jednakże należy zauważyć, iż w opinii analityków Agencji przyjęcie PLC jako komparatora ma jedynie uzasadnienie w kontekście przeprowadzenia porównania pośredniego, w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie BG-12 vs aktywnymi technologiami alternatywnymi poprzez wspólną referencję porównawczą jaką jest PLC.

W poniższej tabeli przedstawiono argumenty Wnioskodawcy uzasadniające wybór komparatorów dla BG-12 we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

| Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|---|--|--|
| Interferon beta-1a | Leki, należące do grupy leków modyfikujących przebieg choroby, stanowiące standard postępowania w I linii RRSM – zgodnie z treścią wytycznych praktyki klinicznej, odnalezionych przez wnioskodawcę. | Wybór zasadny – leki stanowiące aktualną praktykę kliniczną w terapii SM, zalecane przez odnalezione wytyczne oraz wskazane jako aktualna praktyka przez ekspertów praktyki klinicznej, którzy nadesłali swoje opinie do AOTM |
| Interferon beta-1b | | |
| Octan glatirameru | | |
| Placebo | Brak uzasadnienia | Wybór niezasadny – w świetle możliwości porównania bezpośrednio (dla GA) lub pośrednio z aktywnymi technologiami alternatywnymi. |

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne i aktualizacyjne badań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego, w porównaniu z dowolnym komparatorem, opublikowanych w języku polskim lub angielskim. Do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne, spośród których tylko jeden jest przeglądem niezależnym. Obie publikacje zostały również uwzględnione w analizie klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę. Wyniki obu opracowań, wskazują na wyższą skuteczność fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo oraz octanem glatirameru, w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego, a także na korzystny stosunek korzyści do ryzyka. Działania niepożądane częściej występujące w wyniku leczenia BG-12, w porównaniu z innymi terapiami, obejmują głównie zaczerwienienie i dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Fumaran dimetylu stanowi alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego, głównie ze względu na doustną drogę podania (co zmniejsza działania niepożądane wywołane podaniem leku poprzez iniekcję) ale również ze względu na efektywność i bezpieczeństwo.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną fumaranu dimetylu (BG-12) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|---|--|
| <p>Kawalec 2014</p> <p>badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Opracowanie nie jest finansowane przez firmy farmaceutyczne, których leki oceniano</p> | <p>Cel: Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania BG-12 w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego;</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa (metaanaliza)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 03.11.2013r. – MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane L brary CRD databases, Trip database, referencje odnalezionych doniesień</p> | <p>Populacja: dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (zdefiniowanej wg. Kryteriów McDonalda)</p> <p>Interwencja: monoterapia BG-12, 240 mg dwa razy dziennie (BID) i trzy razy dziennie (TID)</p> <p>Komparatory: leczenie aktywne dostępnymi metodami lub brak leczenia aktywnego (placebo)</p> <p>Punkty końcowe: Efektywność: - roczna częstość rzutów (ARR) liczona w okresie 2 lat terapii - odsetek pacjentów u których wystąpił rzut choroby po 2 latach terapii - odsetek pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności po 2 latach terapii - zmiana średniej liczby zmian widocznych w rezonansie magnetycznym (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>, MRI) po wzmocnieniu gadolinem (po 2 latach)</p> <p>Bezpieczeństwo: - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (and <i>adverse events</i>, AEs), dowolne poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs) oraz którzy zaprzestali leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych lub zmarli z jakiegokolwiek przyczyny</p> <p>Metodyka: badania kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną, przeprowadzone w układzie grup równoległych z zaślepieniem</p> | <p>Włączone badania: 3 RCT w przeglądzie systematycznym, z których 2 RCT włączono do metaanalizy</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Efektywność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •w przypadku BG-12 stwierdzono znaczące obniżenie rocznej częstości rzutów w wymiarze 2 lat dla pacjentów z maksymalnie 1 rzutem choroby (o 50% dla BG-12 BID vs. placebo i 53% TID vs. placebo) i o 47% i 41% dla pacjentów z co najmniej 2 rzutami choroby, •metaanaliza skuteczności BG-12 vs. placebo wykazała wyższą skuteczność wnioskowanej technologii w grupie pacjentów z rzutem choroby w przeciągu 2 lat, dla BG-12 w obu analizowanych dawkach: BID (RR=0,64 [95% CI: 0,56–0,74], p<0,00001), jak i dla TID (RR=0,58 [95% CI: 0,50–0,67], p<0,00001), a różnica pomiędzy ramionami była istotna statystycznie; •porównanie BG-12 TID vs. octan glatirameru (GA) wykazało znaczące obniżenie odsetka pacjentów z rzutem choroby w ciągu 2 lat dla BG-12 TID (RR=0,75 [95% CI: 0,59–0,96], p<0,05); różnica wykazana pomiędzy BG-12 BID a GA nie była istotna statystycznie (RR=0,91 [95% CI: 0,72–1,13], p>0,05), •metaanaliza BG-12 (BID i TID) vs. placebo wykazała istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których stwierdzono progresję niepełnosprawności na korzyść BG-12, dla BID (RR= 0,66 [95% CI: 0,53–0,81], p=0,0001), dla TID (RR=0,70 [95% CI: 0,57–0,86], p=0,0008), •porównanie BG-12 vs. placebo pod kątem zmniejszenia średniej liczby zmian widocznych w MRI po wzmocnieniu Gd, wykazało większą skuteczność BG-12 w obu dawkach: dla BID WMD= -1,64 [95% CI: -2,17 – -1,10], p<0,00001, dla TID WMD= -1,41 [95% CI: -1,96 – -0,85], p<0,00001), a różnice między analizowanymi ramionami były istotne statystycznie •różnica skuteczność dla porównania BG-12 vs. octan glatirameru pod kątem zmniejszenia średniej liczby zmian widocznych w MRI po wzmocnieniu gadolinem, nie osiągnęła istotności statystycznej (RR=0,82 [95% CI: 0,57–1,17], p>0,05) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •w odniesieniu do całkowitej częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla porównania BG-12 w obu dawkach vs. placebo; do AEs występujących częściej dla BG-12 należały: zaczerwienienie oraz zaburzenia układu trawienego (biegunka, nudności, ból w nadbrzuszu), zaobserwowane AEs oceniono głównie jako zdarzenia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego •porównanie BG-12 (w obu dawkach) vs. octan glatirameru wykazało istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia AEs na korzyść octanu glatirameru: dla BG-12 BID RR=1,09 [95% CI: 1,04–1,14], p<0,05, dla BG-12 TID RR=1,06 [95% CI: 1,01–1,12], p<0,05 •wyniki metaanalizy dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania BG-12 (TID) vs. placebo wykazały większe bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem BIG-12 TID (RR=0,73 [95% CI: 0,59–0,91] •p=0,004), natomiast różnica wyników dla porównania BG-12 (BID) vs. placebo nie osiągnęła istotności statystycznej (RR= 0,82 [95% CI: 0,67–1,01], p=0,06), •różnica wyników metaanalizy dla częstości występowania SAEs dla porównania BG-12 (BID i TID) vs. octan glatirameru nie osiągnęły istotności statystycznej (dla BID RR=0,99 [95% CI 0,72–1,38], p>0,05, dla TID RR=0,92 [95% CI: 0,66–1,29], p>0,05), •w wyniku przeprowadzonej metaanalizy w odniesieniu do częstości występowania AEs prowadzących do zaprzestania leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla BG-12 (obie dawki) vs. placebo (dla BID |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|---|--|---|
| | | <p>Inne: badania podobne pod względem charakterystyki bazowej pacjentów, sposobu zaprojektowania badania, okresu obserwacji (ang. <i>follow-up</i>), z identycznymi zdefiniowanymi punktami końcowymi</p> | <p>RR=1,17 [95% CI: 0,91–1,52], p=0,22, dla TID RR=1,18 [95% CI: 0,91–1,53], p=0,20)</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwowane zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia były podobne dla ramienia BG-12 oraz placebo, niemniej w obu RCT włączonych do metaanalizy zaprzestanie leczenia w związku z zacerwieniem, nudnościami czy biegunką obserwowano częściej w grupie BG-12 • dla porównania BG-12 vs. octan glatirameru (badanie CONFIRM) nie wykazało statystycznie istotnych różnic w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do zaprzestania leczenia • wyniki metaanalizy częstości występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny dla porównania BG-12 (obie dawki) vs. placebo nie wykazały istotnych statystycznie różnic (dla BID OR=1,00 [95% CI: 0,14–7,15], p=1,00, dla TID OR=1,70 [95% CI: 0,22–12,98], p=0,61) • różnice w częstości występowania zgonu w grupie BG-12 (obie dawki) oraz octanu glatirameru nie osiągnęły istotności statystycznej <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki metaanalizy wykazały korzystny efekt leczenia BG-12 rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w porównaniu z placebo oraz octanem glatirameru • stosunek korzyści do ryzyka jest na korzyść BG-12 • istnieje potrzeba wykonania badań bezpośrednio porównujących skuteczność BG-12 i innych terapii oraz długookresowych analiz oceniających skuteczność leku po wprowadzeniu do obrotu, ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa |
| <p>Hutchinson 2014 badanie uwzględnione w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Biogen Idec US</p> | <p>Cel: Pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby z fumaranem dimetylu (BG-12) (240 mg 2x dziennie) w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego.*</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 01.01.1960 r. – 15.11.2012 r. (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, conference</p> | <p>Populacja: Pacjenci dorośli, dowolnej rasy i płci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.</p> <p>Interwencja: Leczenie interferonami beta (połączone w jeden komparator: IFN), octanem glatirameru (GA), natalizumabem, teryflunomidem (7 i 14 mg), fingolimodem oraz fumaranem dimetylu*</p> <p>Komparatory: ww. interwencje oraz brak leczenia aktywnego (placebo).</p> <p>Punkty końcowe: Efektywność: - roczna częstość rzutów (and. <i>Annual Relapse Rate</i>, ARR), - trwały postęp niepełnosprawności trwającej co najmniej 3 miesiące mierzony w 2 roku obserwacji Bezpieczeństwo: - najczęstsze zdarzenia niepożądane: zaburzenia układu trawiennego, ból brzucha, wzrost poziomu</p> | <p>Włączone badania: 27 RCT, liczba pacjentów w badaniach wahała się od 31 do 2244; długość fazy randomizowanej wynosiła od 13 tygodni do 260 tygodni</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Efektywność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BG-12 w dawce 240 mg dwa razy dziennie obniża roczną częstość rzutów choroby (ARR) w porównaniu z leczeniem IFN (RR= 0,760 [95% CI: 0,639–0,904]), GA 20 mg dziennie (RR= 0,795 [95% CI: 0,668–0,947]) oraz placebo (RR=0,529 [95% CI: 0,451–0,620]), a różnice pomiędzy analizowanymi grupami są istotne statystycznie • BG-12 opóźnia postęp niepełnosprawności w porównaniu z placebo (HR=0,592 [95% CI: 0,421–0,833]), przy istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania • BG-12 opóźnia postęp niepełnosprawności w porównaniu z IFN (HR= 0,818 [95% CI: 0,549–1,218]), GA (HR= 0,758 [95% CI 0,507–1,131]) jednak różnice wyników dla analizowanych grup nie były istotne statystycznie <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BG-12 wykazuje wyższą częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych: ból brzucha (5,14%), biegunka (7,62%), zacerwienie (19,97%), w porównaniu z przynajmniej jednym komparatorem, • dla pozostałych zdarzeń niepożądanych dla przynajmniej jednego komparatora wykazano wyższą częstość ich występowania niż dla BG-12 <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki przeprowadzonej analizy sieciowej dowodzą iż w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa BG-12 charakteryzuje się korzystniejszym stosunkiem korzyści do ryzyka w porównaniu z IFN oraz GA • całościowa analiza bezpieczeństwa ukazuje BG-12 jako lek mogący zmniejszyć obciążenie pacjentów wynikające z prowadzonej terapii poprzez ograniczenie często występujących zdarzeń niepożądanych tj. zmęczenie, depresja, |

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|---------|--------------|--|--|
| | proceedings) | aminotransferaz, bóle stawów, bóle pleców, depresja, biegunka, zmęczenie, objawy grypopodobne, zaczerwienienie, grypa, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, leukopenia, nudności, bóle kończyn, świąd, wysypka, infekcje układu oddechowego i moczowego. Metodyka: Badania randomizowane z grupą kontrolną, z pojedynczo lub podwójnie zaślepioną próbą lub z jawną randomizacją Inne: publikacje w języku angielskim | objawy grypopodobne czy reakcje w miejscu podania dla produktów leczniczych podawanych w iniekcji <ul style="list-style-type: none"> •zdarzenia niepożądane związane z BG-12 to zdarzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaczerwienienia, •BG-12 stanowi alternatywę dla leków podawanych w iniekcjach ze względu na doustną drogę podania, a także korzyści wynikające z jego bezpieczeństwa i efektywności •autorzy wskazują na główne ograniczenia przeprowadzonej analizy: duża niejednorodność pacjentów i różne definicje dla ocenianych punktów końcowych |

* W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej Agencji analizowano jedynie wyniki odnoszące się wnioskowanej interwencji (fumaran dimetylu) w porównaniu z komparatorami zdefiniowanymi przez wnioskodawcę stosowanymi w I linii leczenia stwardnienia rozsianego, które są aktualnie dostępne i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego (interferony beta-1a, interferony beta-1b oraz octan glatirameru).

BG-12 – fumaran dimetylu; BID (łac. *bis in die*) – dwa razy dziennie; TID (łac. *ter in die*) – trzy razy dziennie; ARR (ang. *annual relapse rate*) – roczna częstość rzutów; MRI (ang. *magnetic resonance imaging*) – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; AE/AEs (ang. *adverse reaction/adverse reactions*) – zdarzenie niepożądane/zdarzenia niepożądane; SAEs (ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane; RCT (ang. *randomized controlled trial*) – badanie kliniczne z randomizacją; GA (ang. *glatiramer acetate*) – octan glatirameru; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; HR (ang. *hazard risk*) – hazard względny; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; IFN – interferony beta

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach weryfikacji AKL wnioskodawcy przeprowadzono dnia 25.09.2014 kontrolne wyszukiwanie w bazach danych PubMed, EmBase (za pośrednictwem platformy OVID) oraz Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem, zaimplementowanych w bazach danych, słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji i wskazania. W wyniku przeglądu odnalezionych abstraktów publikacji nie odnaleziono innych niż uwzględnione w analizie wnioskodawcy badań pierwotnych, spełniających przyjęte kryteria włączenia (w tym opublikowanych po dacie złożenia wniosku, a przed datą przeprowadzonego wyszukiwania weryfikacyjnego).

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: PubMed, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo w celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano następujące źródła: *Cochrane Library* (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination w Yorku* [*Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE), *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Health Technology Assessment* (HTA) *Data-base, Ongoing Reviews Database*], bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w *INAHTA* (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym: *NICE* (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), *NIHR* (*National Institute for Health Research*), *SBU* (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*), *CADTH* (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), *MSAC* (*Medical Services Advisory Committee*), *NOKC* (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*), *NZHTA* (*New Zealand Health Technology Assessment*), *DACEHTA* (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*), *FinOHTA* (*Finnish Office for Health Technology Assessment*), *HAS/ANAES* (*Haute Autorité de Santé*), *PBAC* (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), *DAHTA* (*Deutsche Agentur für Health Technology Assessment*).

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej oraz wnioskowanej technologii medycznej. Dla komparatorów wykonano oddzielną strategię wyszukiwania. W trakcie przeszukiwania baz danych zastosowano filtry zawężające odnalezione wyniki do badań RCT. Kwalifikacja badań do analizy odbywała się na podstawie przyjętych przez Wnioskodawcę kryteriów włączenia na etapie analizy abstraktów oraz pełnych tekstów odnalezionych publikacji. Do przeglądu wnioskodawcy włączono doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim, zgodnie z wytycznymi AOTM.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W przedłożonej przez wnioskodawcę analizie klinicznej selekcję badań pierwotnych wykonano w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. Kryteria te zostały wykorzystane zarówno w wyszukiwaniu badań do porównania bezpośredniego jak również badań wykorzystanych do porównania pośredniego, w którym wyszukiwano badań umożliwiających porównanie BG-12 z technologiami alternatywnymi poprzez PLC lub GA.

Powyższe kryteria zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-------------|--|-----------------------------------|--|
| Populacja | dorośli pacjenci z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego | niespełnienie kryteriów włączenia | Brak |
| Interwencja | fumaran dimetylu (schemat dawkowania zgodny z ChPL) | niespełnienie kryteriów włączenia | Na podstawie włączonych badań można stwierdzić, iż kryterium to miało zastosowanie w wyszukiwaniu badań przeprowadzonych bezpośrednio dla TEC. |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| | | | |
|-----------------------|---|---|---|
| Komparatory | placebo, i refundowane leki stosowane w I linii leczenia RRMS: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru (schemat dawkowania zgodny z ChPL) | niespełnienie kryteriów włączenia | W przypadku badań przeznaczonych do porównania pośredniego szukano badań umożliwiających porównanie jednego z komparatów poprzez wspólną referencję kontrolną (PLC lub GA). |
| Punkty końcowe | <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko rzutu choroby w ciągu roku, odsetek pacjentów z rzutem choroby. <p>Drugorzędowe oraz trzeciorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba nowych lub powiększających się T2-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, liczba nowych T1-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, odsetek pacjentów z progresją choroby (niepełnosprawność oceniona przy użyciu skali EDSS), liczba zmian widocznych w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd), liczba nowych T1-zależnych zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd). <p>Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach. Bezpieczeństwo.</p> | doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia | Brak |
| Typ badań | prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych | badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe | Brak |
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> badania opublikowane w formie pełnotekstowej publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim | <ul style="list-style-type: none"> badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) raporty badań klinicznych listy do redakcji publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski | Brak |

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonego przeglądu (data wyszukiwania: 18.04.2014 r. – badania dla fumaranu dimetylu oraz 24.04.2014 r. – badania dla INFB oraz GA) włączono ostatecznie 18 badań RCT, w tym dla:

- fumaranu dimetylu: 2 badania RCT, porównujące wnioskowany lek vs PLC (DEFINE) lub vs. PLC i GA (CONFIRM);
- octanu glatirameru: 8 badań RCT, porównujących GA vs PLC (Bornstein 1987, Johnson 1995, badanie European/Canadian GA), GA vs INFB-1a (REGARD, Calabrese 2012, CombiRx) oraz GA vs INFB-1b (BECOME, BEYOND);
- interferonu beta-1a: 5 badań RCT, porównujących INFB-1a vs PLC (IMPROVE, Kappos 2011, MSCRG, PRISMS, BRAVO);
- interferonu beta-1b: 3 badania RCT, porównujące INFB-1b vs PLC (IFNB MS, Knobler 1993, Wroe 2005).

Ze względu na przedmiot problemu decyzyjnego ostatecznie w AWA przedstawiono jedynie wyniki badania CONFIRM, umożliwiające bezpośrednie porównanie BG-12 vs GA, dodatkowo przedstawiono również krótkie podsumowanie wyników porównania pośredniego z tym komparatorem. Ponadto przedstawiono również wyniki porównania pośredniego dla porównania BG-12 vs INFB-1a oraz INFB-1b. W AWA nie przedstawiono natomiast szczegółowych wyników porównania BG-12 vs PLC (badanie DEFINE oraz CONFIRM), jak również metodyki oraz wyników metaanalizy sieciowej, ograniczając się jedynie do jej podsumowania. Wszystkie te dane znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|--|---|---|
| Fumaran dimetylu vs PLC | | | | |
| <p>CONFIRM (Fox 2012- publikacja główna, Kita 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec</p> | <ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 200 ośrodków w 28 krajach, - liczba ramion: 4, - typ badania: RCT III fazy, - randomizacja: tak, 1:1:1:1 ze stratyfikacją wg ośrodka, dostępny opis metody randomizacji, - zaślepienie: tak - podwójne: <ul style="list-style-type: none"> • brak zaślepienia pacjentów otrzymujących GA, • zaślepienie pacjentów, badaczy oraz personelu medycznego dotyczyło przypisania do grupy placebo lub BG-12, , • zaślepienie neurologów, techników wykonywujących MRI oraz członków niezależnej komisji neurologicznej dotyczyło wszystkich badanych grup (BG-12, GA oraz PLC), - okres obserwacji: 96 tyg. - typ hipotezy: b.d. – badanie nie było zaprojektowane względem hipotezy badawczej <i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i> dla porównania BG-12 vs GA. | <ul style="list-style-type: none"> - BG-12: 240 mg 2x dziennie (BID), - BG-12: 240 mg 3x dziennie (TID), - GA: 20 mg 1x dziennie (QID) (s.c.), przez 96 tyg. - placebo <p>Chorzy mogli zmienić otrzymywane leczenie, w przypadku gdy przyjmowali przypisany w badaniu lek przez 48 tyg. i wystąpiły u nich 2 potwierdzone rzuty SM lub gdy stwierdzono u nich potwierdzoną progresję niepełnosprawności.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana RRMS (wg kryteriów McDonald), - wiek: 18-55 lat, - stopień niepełnosprawności wg skali EDSS 0-5, - ≥ 1 klinicznie udokumentowany rzut choroby w przebiegu roku lub ≥ 1 zmiana w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem, w przebiegu 6 tyg. przed randomizacją, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - progresywna postać SM, - inne choroby o znaczeniu klinicznym, - zdefiniowane wcześniej nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, - wcześniejsze stosowanie octanu glatirameru lub innych leków będących przeciwwskazaniem; <p><u>Liczebność grup:</u> 1430 pacjentów, w tym 1417 włączonych do analizy ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa placebo: 363 - grupa BG-12 BID: 359, - grupa BG-12 TID: 345, - grupa GA: 350; <p>I i II rzędowe punkty końcowe były określane w populacji ITT oraz kohorcie MRI (wszyscy pacjenci z populacji ITT dla których były dostępne jakiegokolwiek wyniki badania MRI). Natomiast bezpieczeństwo było badane w populacji mITT – <i>safety population</i> (wszystkich chorych, którzy otrzymali chociaż jedną dawkę przypisanego leku).</p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ARR- roczna częstość rzutów; <p><u>Drugorzędowe (liczone w odniesieniu do 2 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba nowych lub powiększających się T2- zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, - liczba nowych T1- zależnych hipointensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, - odsetek pacjentów z rzutem choroby, - czas do progresji niepełnosprawności; <p><u>Trzeciorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - porównanie BG-12 lub GA vs. PLC pod kątem stosunku korzyści do ryzyka, - nowe zmiany widoczne w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem (Gd) w wymiarze 2 lat, - jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Short Form 36 (SF-36), EuroQol-5D (EQ-5D) i wizualnej skali analogowej VAS |
| <p>DEFINE (Gold 2012- publikacja główna, Bar-Or 2013) <u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 198 ośrodków w 28 krajach, - liczba ramion: 3, - typ badania: RCT III fazy, - randomizacja: tak, centralna, 1:1:1 ze stratyfikacją wg ośrodka, | <ul style="list-style-type: none"> - BG-12: 240 mg 2x dziennie (BID), - BG-12: 240 mg 3x dziennie (TID), - placebo; <p>Pacjenci mogli zmienić otrzymywane leczenie, w przypadku, gdy przyjmowali przypisany w badaniu lek przez 48 tyg. i wystąpił u nich co najmniej jeden potwierdzony rzut SM po 24 tyg. Pacjenci, u których</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana RRMS (wg kryteriów McDonald), - wiek: 18-55 lat, - stopień niepełnosprawności wg skali EDSS 0-5, - ≥ 1 klinicznie udokumentowany rzut choroby w przebiegu roku lub ≥ 1 zmiana w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem, w przebiegu 6 tyg. przed randomizacją; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z rzutem choroby w odniesieniu do 2 lat; <p><u>Drugorzędowe (liczone w odniesieniu do 2 lat):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem, - liczba nowych lub |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - zaślepienie: tak – podwójne, z zaślepieniem osób oceniających efekty leczenia, - okres obserwacji: 2 lata - typ hipotezy: bd | potwierdzono progresję niepełnosprawności mogli zmienić terapię niezależnie od czasu stosowania przypisanego w randomizacji leku. | <ul style="list-style-type: none"> - progresywna postać SM, - inne choroby o znaczeniu klinicznym, - nieprawidłowe wyn ki predefiniowanych badań laboratoryjnych, - wcześniejsze stosowanie leków będących przeciwwskazaniem (w tym Fumadermu); <p><u>Liczebność grup:</u> 1237 pacjentów poddanych randomizacji, spośród których 1234 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa placebo: 408, - grupa BG-12 BID: 410, - grupa BG-12 TID: 416 <p>I i II rzędowe punkty końcowe były określane w populacji ITT.</p> | <p>powiększających się T2-zależnych hiperintensywnych zmian widocznych w obrazie MRI,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ARR- roczna częstość rzutów, - czas do progresji niepełnosprawności <p><u>Trzecie rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo i tolerancja BG-12 |
| Octan glatirameru vs PLC/ INFB | | | | |
| European/ Canadian GA Comi 2001 | <ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków 29 (7 krajów) - okres obserwacji 9 miesięcy | <p><u>octan glatirameru:</u> 20 mg raz dziennie podskórnie</p> <p>N=119</p> <p><u>placebo</u></p> <p>N=120</p> | <ul style="list-style-type: none"> - kryteria włączenia pacjenci chorzy na postać rzutowo remisyjną stwardnienia rozsianego w wieku 18-50 lat - wystąpienie co najmniej 1 rzutu choroby w trakcie 2 lat przed kwalifikacją do badania - co najmniej jedno aktywne ognisko na obrazie MRI | <ul style="list-style-type: none"> - zmiany w obrazie MRI - liczba i wielkość nowych zmian |
| <p>Copolymer-1 Johnson 1995</p> <p>Źródło finansowania: Bayer HealthCare Pharmaceuticals</p> | <ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 11 (USA) - okres obserwacji 2 lata - metoda badania wg autorów publikacji długoterminowa obserwacja pacjentów włączonych do badania Copolymer-1 | <p><u>octan glatirameru</u> 20 mg/dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kontynuujący leczenie octanem glatirameru (N=101)* - wycofani z leczenia octanem glatirameru (N=131) | <ul style="list-style-type: none"> - kryteria włączenia dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego zrandomizowani do badania Copolymer-1 - liczebność populacji 232* | <ul style="list-style-type: none"> - częstość rzutów - zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS, - czas do wystąpienia 4, 6 i 8 punktów wg skali EDSS podczas terapii GA - zmiany w obrazie MRI - bezpieczeństwo terapii |
| <p>BEYOND (O'Connor 2009,)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer Health Care Pharmaceuticals</p> | <p>RCT, wieloośrodkowe (liczba ośrodków: 198), trzy ramiona, RCT, pojedyncze zaślepienie*, okres obserwacji 2 lata, badanie typu superiority (wyższość INFβ 1b nad GA),</p> <p>*Zaślepienie dotyczyło jedynie osób opisujących wyniki badania MRI, neurologa analizującego skany</p> | <p>GA (20mg/dobę) vs INFβ-1b (250 µg/co drugi dzień) oraz GA (20mg/dobę) vs INFβ-1b (500 µg/co drugi dzień)</p> <p>I linia leczenia</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci pomiędzy 18 a 55 rokiem życia; - pacjenci z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego – rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald; - pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przebiegu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzut choroby; - od 0 do 5 punktów w skali EDSS <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety w ciąży; - pacjenci z innymi chorobami niż MS, które mogłyby lepiej tłumaczyć | <p><u>Pierwszorzędowe:</u> Ryzyko nawrotu choroby (roczny wskaźnik rzutów, czas do pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Progresja niepełnosprawności w skali EDSS Zmiany w obrazie MRI Utrata pacjentów z badania ogółem</p> |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|--|
| | | | <p>objawy przedmiotowe i podmiotowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Postać postępująca stwardnienia rozsianego lub choroby serca; - Pacjenci leczeni lub uczestniczący wcześniej w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego; - Niewydolność wątroby, nerek lub szpiku kostnego; - Objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka; - Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; - Monoklonalna γ-globulinopatia; - Ostre reakcje nadwrażliwości, alergia na którykolwiek z badanych leków; - Niemożliwość wykonania u pacjenta MRI; - Niezdolność do podawania wstrzyknięć podskórnych albo przez siebie lub przez opiekuna; <p><u>Liczebność grup:</u> INFβ-1b (500 μg): 899, INFβ-1b (250 μg): 897, GA: 448</p> | <p>Rezygnacja pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych Działania niepożądane</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Utrata pacjentów z badania oraz działania niepożądane, które wystąpiły, u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup</p> |
| <p>BECOME (Cadavid 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer Shering Pharma</p> | <p>RCT, wieloośrodkowe (liczba ośrodków: 2), dwa ramiona, pojedyncze zaślepienie*, okres obserwacji 2 lata, badanie typu superiority (wyższość INFβ 1a nad GA w ilości aktywnych zmian (CAL) na podstawie badania MRI)</p> <p>*Zaślepienie dotyczyło jedynie osób opisujących wyniki badania MRI, neurologa analizującego skany oraz pielęgniarki opisującej skalę MSFC</p> | <p>GA (20mg/dobę) vs INFβ-1b (250 μg/co drugi dzień)</p> <p>I linia leczenia</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci pomiędzy 18 a 55 rokiem życia; - pacjenci z rzutowo-remitującą postacią stwardnienia rozsianego (81%) lub CIS (19%) – rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald; - pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przebiegu ostatniego roku przed przystąpieniem do badania wystąpił przynajmniej jeden rzuty choroby; - Pacjenci, u których wystąpił pierwszy zdefiniowanych klinicznie epizod zdefiniowany jako wystąpienie ogniska demielinizacji w przebiegu 6 miesięcy i zmian rozsianych w miejscu i czasie; - od 0 do 5 punktów w skali EDSS <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacjenci, u których wystąpił nawrót pomiędzy okresem <i>screeningu</i> a 1 dniem badania; -Historia jakiegokolwiek choroby, która wpłynęła na badanie PMR oraz MRI; -Niemożliwość wykonania u pacjenta badania MRI; -Alergia lub nadwrażliwość na gadolin, albuminy, INF, GA, lub mannitol; -Niekontrolowana lub klinicznie istotna choroba serca; -Nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania paracetamolu, ibuprofenu, lub steroidów; -Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków; -Aktywna choroba wrzodowa; -Niezdolność do podawania wstrzyknięć podskórnych a bo przez siebie lub przez opiekuna; -Klaustrofobia, niekontrolowane ruchy głowy; -Uprzednie leczenie jakimkolwiek INF lub GA; -Uprzednie stosowanie napromieniania całego ciała, przeciwciał monoklinalnych, mitoksantron, cyklofosfamidu, kladrybiny azatiopryna, | <p><u>Pierwszorzędowe:</u> Zmiany w obrazie MRI (liczba CAL (<i>combined active lesion</i>) przypadająca na scan</p> <p><u>Drugorzędowe</u> Liczba nowych zmian patologicznych i nawrotów choroby (wskaźnik rzutów) w ciągu 2 lat Progresja niepełnosprawności w skali EDSS Progresja niepełnosprawności w skali MSFC Compliance Utrata pacjentów z badania Działania niepożądane</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Utrata pacjentów z badania oraz działania niepożądane, które wystąpiły, u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup</p> |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|--|
| | | | mykofenolan, IVIG, lub cyklosporyny A, lub kortykosteroidów w ciągu poprzedzających 21 dni. <u>Liczebność grup:</u> INFβ-1b: 36, GA: 39 | |
| REGARD (Mikol 2008) <u>Źródło finansowania:</u> Bayer, Biogen Idec, Impax, Merck Sereno, Teva | RCT, wieloośrodkowe (liczba ośrodków: 81), dwa ramiona, pojedyncze zaślepienie*, okres obserwacji 2 lata, badanie typu superiority (wyższość INFβ 1a nad GA) *Zaślepienie dotyczyło jedynie neurologa oceniającego progresję w skali EDSS | GA (20mg/dobę) vs INFβ-1a (44 µg/co drugi dzień) I linia leczenia | <u>Kryteria włączenia:</u> -Pacjenci pomiędzy 18 a 60 rokiem życia; -Pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego – rozpoznanie postaci oparte na kryteriach diagnostycznych McDonald; -Od 0 do 5 punktów w skali EDSS -Pacjenci wcześniej nie leczeni, u których w przebiegu ostatnich roku przed przystąpieniem do badania wystąpiły przynajmniej jeden rzuty choroby; -Pacjenci klinicznie stabilni lub u których wystąpiła poprawa neurologiczna w okresie 4 tygodni przed randomizacją. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -Kobiety w ciąży lub karmiące; -Pacjenci, z postępującą postacią MS; -Historia jakiegokolwiek choroby, która wpłynęła na badanie PMR oraz MRI; -Pacjenci leczeni steroidami lub hormonem adrenokortykotropowym na 4 tygodnie przed przystąpieniem do badania; -Leczenie jakimkolwiek INF, GA lub kładrybiną; -Uprzednie stosowania radioterapii lub transfuzja w ostatnich 3 miesiącach przed badaniem; -Uprzednie stosowania dożylnych przeciwciał w ostatnich 6 miesiącach przed badaniem; -Terapia przeciwcytokinowa lub cytokinami w okresie 12 miesięcy przed badaniem. <u>Liczebność grup:</u> INFβ-1a: 386, GA: 378 | <u>Pierwszorządowe:</u> Wskaźnik rzutu (czas do pierwszego rzutu w ciągu 96 tygodni) <u>Drugorzędowe</u> Średnia liczba aktywnych zmian T2 Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu gadolinowemu Zmiana w objętości zmian ulegających wzmocnieniu gadolinowemu Zmiana w objętości zmian T2 Progresja niepełnosprawności w skali EDSS Zmiany w obrazie MRI Utrata pacjentów z badania Działania niepożądane <u>Bezpieczeństwo:</u> działania niepożądane |
| Calabrese 2012 (Calabrese, 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Serono S.A.. | RCT, jednoośrodkowe, prospektywne, pojedyncze zaślepienie okres obserwacji: 2 lata *zaślepienie dot. badaczy oceniających skany | GA (20mg/dobę, s.c.) vs INFβ-1a (44 µg/ 3razy w tyg. s.c.) vs INFβ-1a (30 µg/raz w tyg. i.m.) I linia leczenia | <u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku od 18 do 55 r.; Pacjenci ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonald'a; Liczba punktów w skali EDSS ≤5; · Pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci uprzednio poddani terapii immunosupresyjnej. <u>Liczebność grup:</u> GA: 48, INFβ-1a (44 µg s.c.): 46, INFβ-1a (30 µg i.m.) 47 | · Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS; · Roczny wskaźnik rzutów; · Zmiany w obrazie MRI (średnia liczba zmian nowych CL, nowych zmian T2 WM, nowych wzmocnionych gadolinem+ nowych w obrazie MRI, spadek frakcji istoty szarej (GMF), pacjenci z ≥1 nową CL) |
| Interferon beta-1b vs PLC | | | | |
| IFNB MS <i>The IFNB Multiple Sclerosis Study Group</i> 1993 <i>Paty 1993</i> | - liczba ośrodków: 11 (USA i Kanada) - okres obserwacji 2 lata | Po zakończeniu 2-letniego, badania RCT – IFNB MS, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby. Analizowano skuteczność IFNB-1b w zależności od czasu leczenia. | - kryteria włączenia dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego zrandomizowani do badania IFNB MS - liczebność populacji 260 pacjentów | - rzut choroby po 12 i 24 miesiącach - bezpieczeństwo |

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|---|---|---|
| Źródło finansowania: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Bayer Schering Pharma | - metoda badania wg autorów publikacji obserwacja pacjentów uczestniczących pierwotnie w randomizowanym badaniu klinicznym | | | |
| Knobler 1993 Źródło finansowania Triton Biosciences Inc., Alameda CA, następnie Berlex Laboratories Inc. | - liczba ośrodków 3 (Stany Zjednoczone) - okres obserwacji co najmniej 6 lat - metoda badania wg autorów publikacji pilotażowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, maskowane, wieloośrodkowe, kontynuowane jako badanie otwarte (faza uwzględniona w AKL dostarczonej przez Wnioskodawcę). | 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. | - 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=14 ⁵ | - częstość rzutów |
| Interferon beta-1a vs PLC | | | | |
| IMPROVE (De Stefano 2010- publikacja główna, De Stefano 2012) Źródło finansowania: Merck Serano S.A. | - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, b.d. o liczbie ośrodków, - liczba ramion: 2, - typ badania: badanie fazy III b, - randomizacja: tak, centralna, 2:1, IFNB 1a : PLC - zaślepienie: tak: •podwójne zaślepienie przez 16 tyg., •zaślepienie oceniających | - Pierwsze 16 tyg.: •INFB 1a: 44µg (s.c.) 3x tygodniowo (TIW), •placebo, - Kolejne 24 tyg.: •INFB 1a: 44µg (s.c.) 3x tygodniowo (TIW); Przez 16 tyg., a następnie na polecenie lekarza, przed każdą iniekcją podawano ibuprofen lub acetaminofen w celu profilaktyki przeciwko objawom grypopodobnym; | <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 18-60 lat, - zdiagnozowana RRMS (wg kryteriów McDonald), - stopień niepełnosprawności wg skali EDSS 0-5,5, - co najmniej jeden rzut choroby oraz co najmniej jedna zmiana w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem, w przebiegu 6 mies. przed randomizacją <u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d. <u>Liczebność grup:</u> 180 pacjentów włączonych do ITT oraz oceny bezpieczeństwa: - Pierwsze 16 tyg.: | <u>Pierwszorzędowy:</u> - skumulowana liczba aktywnych zmian w obrazie MRI (ang. Combined Unique Active Lesions, CUA) po 16 tyg. leczenia (w odniesieniu do obrazu MRI z momentu randomizacji) <u>Drugorzędowy:</u> - liczba CUA/pacjenta/skan MRI, podczas fazy podwójnie zaślepionej (1.-16. tyg.) w porównaniu do fazy z zastosowaniem utajnienia przydziału do grup wobec personelu oceniającego |

⁵ 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>wyniki badań przez kolejne 24 tyg.,</p> <ul style="list-style-type: none"> - okres obserwacji: 16 tyg. + 24 tyg. w przedłużonej fazie; <p>Pacjenci, którzy zakończyli leczenie poddawani byli 4 tyg. obserwacji,</p> <ul style="list-style-type: none"> - typ hipotezy: bd | | <ul style="list-style-type: none"> •INFB 1a: 120, •PLC: 60, - Kolejne 24 tyg.: pacjenci, który ukończyli 16- tyg. leczenie: 169; | <ul style="list-style-type: none"> - zmiany podłużne, - łączna liczba nowych zmian w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem, - nowe zmiany T2- i T1-zależne, - zmiana gęstości protonów (ang. <i>Proton density, PD</i>)/ całkowitą liczbę zmian T2-zależnych, - zmiana całkowitej liczby zmian T1-zależnych w stosunku do momentu randomizacji, - procentowa zmiana objętości mózgu (ang. <i>percentage change in brain volume, PBCV</i>); - częstość rzutów, - zmiana w ocenie przy użyciu skali EDSS; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane |
| <p>BRAVO (Vollmer 2014)</p> <p>Źródło finansowania: Teva Pharmaceutical Industries</p> | <ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 155 ośrodków w 18 krajach, - liczba ramion: 3, - typ badania: RCT III fazy z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, 1:1:1 ze stratyfikacją wg ośrodków, dostępny opis metody randomizacji, - zaślepienie: tak - częściowe: w grupie interferonu beta-1a zastosowano schemat otwarty, w pozostałych grupach – podwójne zaślepienie - okres obserwacji: 2 lata •ocena stanu pacjentów na 12 wizytach- w mies. 1 (włączenie do badania), 0 (baseline), 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 i 24, •ocena bezpieczeństwa | <ul style="list-style-type: none"> - IFNB-1a: 30 µg 1x tyg. (i.m.) (QW), - laquinimod: 0,6 mg 1x dzien. (QD), - placebo 1x dzien. (QD); | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana RRMS (wg kryteriów McDonald), - wiek: 18-55 lat, - stopień niepełnosprawności wg skali EDSS 0-5,5, - co jeden rzut choroby w przeciągu 12 mies. lub 2 rzuty w przeciągu 24 mies. przed rozpoczęciem badania lub - jeden rzut w przeciągu 12-24 miesięcy oraz jedna zmiana w obrazie MRI po wzmocnieniu gadolinem, w przeciągu roku przed rozpoczęciem badania, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - progresywna postać SM, - stosowanie kortykosteroidów przy rzutach choroby w przeciągu 30 dni przed włączeniem do badania., - stosowanie leków eksperymentalnych, badanych, terapii immunosupresyjnej (w tym mitoksantronem) w przeciągu 6 mies., - stosowanie octanu glatirameru w przeciągu 2 mies., - wcześniejsze stosowanie natalizumabu, laquinimodu, kładrybiny lub dowolnego IFNB; <p><u>Liczebność grup:</u> 1331 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa placebo: 450 QD, - grupa IFNB-1a QW: 447, | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - roczna częstość rzutów (ang. <i>Annualized Relapse Rate, ARR</i>) w odniesieniu do 2 lat <p>Rzut choroby definiowany jako pojawienie się nowego lub ponowne pojawienie się co najmniej jednego objawu neurologicznego, przy braku gorączki, trwającego co najmniej 48 godz., poprzedzonego ponad 30-dniowym stabilnym lub poprawiającym się stanem zdrowia, z następującym jednym z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wzrost o co najmniej 0,5 pkt w skali EDSS, •wzrost o co najmniej jeden stopień w 2 z 7 systemów funkcjonalnych (ang. <i>Functional systems, FS</i>) w skali EDSS, •wzrost o dwa stopnie w jednym |

Leczenie stwardnienia rozсіяnego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|--|---|
| | <p>(pomiary laboratoryjne, ocena funkcji życiowych)- na każdej wizycie,</p> <ul style="list-style-type: none"> •badanie ECGs- w mies. 1, 0, a następnie co 3 mies., •ocena wg złożonej skali stanu sprawności w SM (<i>ang. multiple sclerosis functional composite, MSFC</i>)- w mies. 0, a następnie co 6 mies., •zbieranie obrazu MRI w tyg. 0 oraz 12 i 24 miesiącu lub przy wcześniejszym zakończeniu terapii; <p>- typ hipotezy: bd</p> | | <p>- grupa laquinimod QD: 434, Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa.</p> | <p>z systemów FS. <u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - procentowa zmiana znormalizowanej objętości mózgu w odniesieniu do 2 lat, - zmiana niepełnosprawności określona jako ryzyko pogorszenia wyniku w skali EDSS (progresję niepełnosprawności definiowano jako wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt, jeśli wartość początkowa wynosiła 0-5 lub wzrost wyn ku o 0,5 pkt jeśli wartość początkowa wynosiła 5,5, trwająca przez 3 mies.), - ocena pogorszenia się wyn ku w skali EDSS, utrzymującego się przez 6 mies., - badawczym punktem końcowym dla badań MRI była skumulowana liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem w 12 i 24 mies. oraz nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane, - parametry laboratoryjne, - funkcje życiowe, - stosunek liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z jakiegokolwiek powodu do liczby pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych; |
| <p>PRISMS (Cohen 2010, Ebers 1998)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ares-Serono International SA</p> | <p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, grupami równoległymi i kontrolą placebo oraz długoterminowa fazą otwartą. Liczba ośrodków: 22</p> | <p>Grupa IFN-β1a 22 μg: 22 μg interferonu β1a (6 milionów IU) trzy razy w tygodniu (tiw) w postaci iniekcji podskórnej. Grupa IFN-β1a 44 μg: 44 μg interferonu β1a (12 milionów IU) trzy razy w tygodniu (tiw) w postaci</p> | <p>Kryteria włączenia Osoby dorosłe z nawracająco-zwalniającą postacią stwardnienia rozсіяnego potwierdzoną klinicznie lub przy wsparciu badań laboratoryjnych, o czasie trwania co najmniej rok, co najmniej 2 nawroty choroby w okresie poprzedzających 2 lat oraz wynik w skali EDSS wg. Krutckiego 0-5,0. Kryteria wykluczenia: Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie przy pomocy interferonów, napromienianie układu chłonnego, leczenie</p> | <p>Główny punkt końcowy: 1. Średnia liczba rzutów SM w okresie 12 i 24 miesięcy 2. Dodatkowe punkty końcowe: 1. Czas do wystąpienia I i II nawrotu MS</p> |

Leczenie stwardnienia rozсіяnego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| ID badania, źródło finansowania | Metodyka | Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|---|--|
| | <p>(Australia, Belgia, Finlandia, Holandia, Kanada, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania).</p> <p>Zaślepienie: Podwójne.</p> <p>Skala Jadad: 5.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA.</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata.</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> | <p>iniekcji podskórnej.</p> <p>Placebo: Podawane przez pierwsze 2 lata badania. Następnie pacjenci z tej grupy mieli zmienianą terapię na interferon w dawce 22 µg lub 44 µg (pacjenci włączeni do jednej z dwóch grup w stosunku 1:1 w wyn ku przeprowadzonej pod koniec 2-go roku randomizacji).</p> | <p>cyklofosfamidem, lub stosowanie jakiegokolwiek innego leczenia immunosupresyjnego/immunomodulującego w okresie poprzedzających 12 miesięcy.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> poddani randomizacji, IFN-22 (N=189), IFN-44 (N=184), Placebo/IFN (N=187)</p> | <ol style="list-style-type: none"> 2. odsetek pacjentów wolnych od nawrotu 3. zmiana w skali EDSS po 24 miesiącach terapii 4. potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 3 mies. w trakcie 2-letniej terapii. 5. bezpieczeństwo |
| <p>MSCRG (ASSURANCE) <i>Jacobs 1996</i></p> <p>Źródło finansowania: Biogen Idec</p> | <p>- liczba ośrodków: brak danych</p> <p>- okres obserwacji 2 lata</p> <p>- metoda badania wg autorów publikacji wieloośrodkowa, punktowa ocena pacjentów pierwotnie włączonych do badania MSCRG przeprowadzona po 15 latach od rozpoczęcia badania randomizowanego</p> | <p>Po zakończeniu 2-letniego badania MSCRG, pacjenci otrzymywali dowolny lek modyfikujący przebieg choroby.</p> <p><u>Pacjenci aktualnie leczeni IFNb-1a</u> (N=56)</p> <p><u>Pacjenci aktualnie nie leczeni IFNb-1a</u> (N=66)</p> | <p>- kryteria włączenia dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozсіяnego zrandomizowani do badania MSCRG</p> <p>- liczebność populacji 122</p> | <p>- rzut choroby po 24 miesiącach</p> <p>- zmiana stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS</p> <p>- potwierdzony postęp niepełnosprawności trwający co najmniej 6 mies. w trakcie 2-letniej terapii</p> <p>- bezpieczeństwo</p> |

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, odnoszących się bezpośrednio do fumaranu dimetylu

| Punkt końcowy | Badanie | |
|-------------------------------------|--|---|
| | CONFIRM | DEFINE |
| ARR- roczna częstość rzutów | Liczona w odniesieniu do 2 lat terapii w odniesieniu do rzutu choroby, zdefiniowanego jako pojawienie się co najmniej jednego nowego lub wcześniej obserwowanego objawu neurologicznego, nie związanego z gorączką lub infekcją, trwającego co najmniej 24 godziny, z towarzyszącymi nowymi objawami neurologicznymi, występującymi w odstępie co najmniej 30 dni od ostatniego rzutu. Została obliczona jako całkowita liczba rzutów choroby podzielona przez pacjentolata, z wyłączeniem danych pochodzących od pacjentów, którzy przeszli na leczenie alternatywne. | Liczona jako całkowita liczba rzutów podzielona przez liczbę pacjentolat, wyłączając wyniki uzyskane dla pacjentów, którzy zmienili leczenie, gdzie rzut choroby definiowany jako nowe lub nawracające objawy neurologiczne, nie związane z gorączką lub zakażeniem, trwające co najmniej 24 godz., którym towarzyszą nowe zmiany neurologiczne potwierdzone przez neurologa. |
| Progresja niepełnosprawności | Progresja niepełnosprawności zdefiniowana jako wzrost w skali EDSS o co najmniej 1,0 pkt. u pacjentów z początkową liczbą pkt. ≥ 1 lub wzrost o co najmniej 1,5 pkt. u pacjentów z początkową liczbą pkt. równą 0, potwierdzoną po upływie co najmniej 12 tyg. | Progresja niepełnosprawności zdefiniowana jako utrzymujący się co najmniej przez 12 tyg. wzrost niepełnosprawności w skali EDSS o co najmniej 1,0 pkt. u pacjentów z początkową liczbą pkt. równą minimum 1 lub wzrost o co najmniej 1,5 pkt. u pacjentów z początkową liczbą pkt. równą 0. |

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie włączone do AKL wnioskodawcy badania (18 badań: CONFIRM i DEFINE i pozostałe badania włączone w celu przeprowadzenia porównania pośredniego fumaranu dimetylu z INFB lub GA poprzez PLC lub GA) były randomizowanymi badaniami klinicznymi z równoległą grupą kontrolną. Okres obserwacji większości z włączonych badań wynosił ok. 2 lat.

Badania włączone dla fumaranu dimetylu były badaniami o wysokiej jakości, ocenionymi w skali Jadad na 5/5 pkt. Pozostałe badania uzyskały średnią ocenę 4 pkt. w skali Jadad, przy czym ocenę obniżono ze względu na: brak opisu metody randomizacji (1 badanie - *Knobler 1993*), brak zaślepienia (5 badania w tym: *Calabrese 2012*, *REGARD*, *BECOME*, *BRAVO*) lub braku opisu metody zaślepienia (5 badań w tym: *Bornstein 1987*, *European/ Canadian GA*, *IMPROVE*, *IFNB-MS*).

W większości badań analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*), w tym w badaniach rejestracyjnych dla wnioskowanego leku (zmiany w obrazie MRI oceniano w tzw. kohorcie MRI, obejmującej wszystkich pacjentów z populacji ITT dla których były dostępne wyniki chociaż jednego badania MRI). Bezpieczeństwo oceniano natomiast w większości w populacji chorych, którzy otrzymali chociaż jedną dawkę badanego leku.

W większości badań nie podano hipotezy badawczej (jedynie w badaniu PRISMS, określono ją jako *superiority*). Natomiast w badaniu CONFIRM podano, iż badanie to nie było zaprojektowane względem hipotezy badawczej *superiority* czy *non-inferiority* w odniesieniu do porównania BG-12 vs GA.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca w przedłożonej analizie klinicznej w części właściwej raportu zestawiał w tabelach w sposób szczegółowych wyniki badań rejestracyjnych dla fumaranu dimetylu (DEFINE oraz CONFIRM). Natomiast wyniki badań włączonych do porównania pośredniego zamieszczono w aneksie do przedłożonej analizy. W przypadku, gdy w badaniu brakowało współczynników istotności statystycznej i było możliwe ich obliczenie, były one określane przez wnioskodawcę za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. W analizie wnioskodawcy przyjęto poziom istotności statystycznej równy $p=0,05$.

Dla punktów końcowych, dla których możliwe było to możliwe (były dla niego dostępne wyniki z więcej niż jednego badania klinicznego) wnioskodawca przeprowadził syntezę ilościową wyników badań (metaanalizę wyników). Metaanalizę wykonano przy użyciu programu RevMan wersja 5.0.21. Warunkiem, przyjętym przez wnioskodawcę, koniecznym do przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości. Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 50%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*).

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla większości z ocenianych punktów końcowych (szczególnie tych stanowiących pierwszorzędowe PK w badaniach DEFINE oraz CONFIRM). Jedynie w przypadku porównania pośredniego BG-12 z GA poprzez PLC dla wskaźnika rocznej częstości rzutów, ze względu na bardzo dużą heterogeniczność włączonych badań ($I^2=87%$), przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe. Dopiero po wykluczeniu badania *Bornstein 1987* stwierdzono, że badania 2 pozostałe badania (*European/Canadian GA* oraz *COPOLYMER*) są homogeniczne i było możliwe przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników tych dwóch badań. Natomiast w przypadku badań rejestracyjnych dla leku Tecfidera CONFIRM i DEFINE przeprowadzenie metaanalizy wyników nie było możliwe ze względu na istotną heterogeniczność ($I^2=84%$) jedynie w odniesieniu do nagłego zaczerwienienia skóry (ang. *flushing*).

Wyniki metaanalizy oraz wyniki pojedynczych badań posłużyły do porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego leku z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, przyjętymi jako komparatory, w którym uwzględniono jedynie te punkty końcowe, które były oceniane po ok. 2 latach terapii.

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

- mała liczba badań dotyczących oceny fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego;
- Nie odnaleziono badań klinicznych fumaranu dimetylu o dłuższym okresie obserwacji;
- metodyka jednego badania CONFIRM porównującego bezpośrednio BG-12 z jednym z aktywnych komparatorów (GA) – zaślepienie nie dotyczyło chorych otrzymujących GA oraz nie zostało ono

zaprojektowane w celu wykrycia różnicy w skuteczności pomiędzy lekami a przeprowadzone porównanie miało charakter eksploracyjny;

- Brak badań, w których bezpośrednio porównano fumaran dimetylu z interferonem beta-1a lub interferonem beta-1a wymusił konieczność wykonania porównania pośredniego metodą Buchera;
- ograniczenia związane z metodyką porównania pośredniego, dotyczące: charakterystyki chorych, zakwalifikowanych do włączonych badań (do badania BECOME włączano również pacjentów z zespołem klinicznie izolowanym (20%), a nie tylko z RRMS jak w pozostałych badaniach); różnych okresów obserwacji (w większości był to 2 letni okres obserwacji, jednakże włączano również badania o innym okresie obserwacji, np.: *Wroe 2005* – 13 tyg.); różnych definicji punktów końcowych (np. radiologicznej oceny aktywności choroby); braku w większości z badań ARR_{ratio} , które jeżeli było to możliwe były obliczane przez wnioskodawcę na podstawie opublikowanej całkowitej liczby rzutów pod dwóch latach terapii i osobolat terapii w analizowanych grupach;
- brak badań długookresowych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu – obecnie w toku jest badanie *ENDORSE*, którego wyniki nie są jeszcze dostępne w postaci publikacji pełnotekstowych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale wyniki przedstawiono w podziale na rodzaj przeprowadzonego porównania. Wszystkie przedstawione poniżej wyniki analizy skuteczności zostały zweryfikowane przez analityków AOTM. Wyniki, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami zapisano czcionką **bold**.

➤ Porównanie bezpośrednie: fumaran dimetylu vs octan glatirameru (badanie CONFIRM)

W ciągu dwóch lat leczenia wskaźnik rocznej częstości rzutów był niższy wśród chorych przyjmujących BG-12 względem pacjentów otrzymujących GA, zaś różnica pomiędzy grupami osiągnęła znamienność statystyczną [$ARR_{ratio}= 0,28^*$ (95%CI: 0,07; 0,45), $p < 0,05$].

Ponadto w ramieniu BG-12 zaobserwowano również mniejszy odsetek chorych, u których wystąpił rzut choroby w czasie 2 lat terapii [RR=0,91 (95%CI: 0,72; 1,13), $p=0,381$], oraz dłuższy czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby względem ramienia GA [RR= 0,80 (0,56; 1,15), $p=0,228$]. Również w odniesieniu do odsetka chorych, z potwierdzonym postępowaniem niepełnosprawności, trwającym co najmniej 3 oraz 6 mies. stwierdzono przewagę wnioskowanego leku. Dla powyższych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 14 Wyniki analizy skuteczności dla porównania BG-12 vs GA dla rzutów choroby i postępu niepełnosprawności, pochodzące z badania CONFIRM

| Punkt końcowy | ARR (95%CI)/n(%) | | ARR_{ratio}/RR (95% CI) | p [^] | |
|---|------------------|------------------|------------------------------|-------------------|----------|
| | BG-12 (N=359) | GA (N=350) | | | |
| Wskaźnik rocznej częstości rzutów w trakcie 2 letniej terapii (ARR) | 0,22 (0,18;0,28) | 0,29 (0,23;0,35) | 0,28* (0,07; 0,45) | p<0,05 | |
| Ryzyko rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii** | 104 (29) | 112 (32) | 0,91 (0,72;1,13) | p=0,381 | |
| Potwierdzony postęp niepełnosprawności przez minimum | 3 mies. | 46 (13) | 56 (16) | 0,80 (0,56; 1,15) | p=0,228 |
| | 6 mies. | 28 (8) | 38 (11) | 0,72 (0,45; 1,14) | p=0,1636 |

* wartość obliczona przez wnioskodawcę, w badaniu podano jedynie procentową redukcję względem PLC: dla BG-12 wyniosła ona 44,0% (95%CI: 26,0-57,7), $p < 0,001$ zaś dla GA 28,6% (95%CI: 6,9-45,2), $p < 0,01$.

[^] wartość obliczona przez wnioskodawcę

** W publikacji *Fox 2012* podano również czas do pierwszego potwierdzonego rzutu choroby: w ramieniu BG-12 wyniósł on 72 tyg. natomiast w ramieniu GA: 57 tyg.

W przypadku porównania częstości zmian w obrazie MRI w grupie chorych przyjmujących wnioskowany lek względem grupy pacjentów otrzymujących GA rzadziej obserwowano zarówno nowe T1 zależne jak również nowe lub powiększające się T2 zależne zmiany. Również ich średnia liczba była mniejsza w grupie badanej względem grupy komparatora (GA). Ponadto w ramieniu fumaranu dimetylu vs ramię GA obserwowano także niższą średnią liczbę zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem. Jedynie w odniesieniu do średniej liczby nowych/powiększających się T2 zależnych zmian widocznych w obrazie MRI wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 15 Wyniki analizy skuteczności dla porównania BG-12 vs GA dla zmian obrazie MRI, pochodzące z badania CONFIRM

| Punkt końcowy | | n(%)/ średnia (SD) | | RR/MD** (95%CI) | p [^] |
|---|--------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------|----------------|
| | | BG-12 (N=140/147)* | GA (N=153/154/161)* | | |
| Nowe/powiększające się T2 zależne zmiany widoczne w obrazie MRI | liczba chorych bez zmian | 37 (27) | 36 (24) | 1,12 (0,75; 1,67) | p=0,567 |
| | średnia liczba zmian | 5,1 (8,15) | 8,0 (12,31) | -2,90 (-5,27; -0,53) | p=0,02 |
| Nowe T1 zależne zmiany widoczne w obrazie MRI | liczba chorych bez zmian | 54 (39) | 52 (34) | 1,14 (0,84; 1,55) | p=0,392 |
| | średnia liczba zmian | 3,0 (5,13) | 4,1 (6,65) | -1,10 (-2,45; 0,25) | p=0,11 |
| Średnia liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem | | 0,5 (1,7) | 0,7 (1,8) | -0,20 (-0,59; 0,19) | p=0,32 |

* Odsetek chorych, u których nie stwierdzono nowych/powiększających się T2 zależnych zmian w obrazie MRI oraz średnią liczbę tych zmian określono w populacji 140 pacjentów otrzymujących BG-12 oraz 153 leczonych GA. Natomiast odsetek chorych bez nowych zmian T1 zależnych oraz średnią liczbę tych zmian określono w grupie BG-12 liczącej 140 pacjentów oraz grupie GA liczącej 154 chorych. Średnią liczbę zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem określono dla 147 pacjentów z ramienia BG-12 oraz 161 chorych z ramienia GA.

* wartość p obliczona przez wnioskodawcę

** wyn k porównania obliczony przez wnioskodawcę – RR oszacowane dla odsetka chorych bez zmian (zmiennej dychotomicznej), MD określone dla średniej liczby zmian (zmiennej ciągłej).

W badaniu CONFIRM (publikacja *Kita 2014*) badano również jakość życia włączonych pacjentów i zmianę ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz EQ-5D względem wartości początkowej oraz placebo. W AKL wnioskodawcy zestawiono wyniki otrzymane dla BG-12 oraz GA. Poniżej opisano jedynie główne wnioski wynikające z przeprowadzonej analizy.

- w przypadku średniej zmiany QoL określonego w domenie wymiaru fizycznego (PCS) kwestionariusza SF-36 wykazano poprawę jakości życia po 2-letnich terapii względem stanu początkowego, zarówno w odniesieniu do BG-12 jak i GA, a zgodnie z informacją podaną w publikacji różnica określona względem PLC dla obu tych leków osiągnęła znamienność statystyczną (wartość p wyniosła odpowiednio: 0,0217 oraz 0,0259)⁶. Również w odniesieniu do wymiaru mentalnego QoL (MCS) wykazano poprawę jakości życia zarówno dla BG-12 jak i GA;
- Również niemal we wszystkich podskalach kwestionariusza SF-36 w grupie chorych, otrzymujących BG-12 wykazano poprawę QoL – za wyjątkiem podskali dotyczącej ograniczenia aktywności z powodu problemów emocjonalnych (średnia zmiana względem wartości początkowej wyniosła tu -1,0). Natomiast w przypadku GA minimalne zmniejszenie jakości życia zaobserwowano jedynie w odniesieniu do podskali dotyczącej funkcjonowania społecznego.

Dodatkowo autorzy przedłożonej AKL wykonali porównanie pośrednie BG-12 vs GA poprzez wspólną interwencję porównawczą – PLC. Do tegoż porównania ostatecznie wykorzystano dwa badania RCT porównujące GA vs PLC (European/Canadian GA i COPOLYMER)⁷ oraz dwa badania RCT porównujące BG-12 vs PLC (DEFINE i CONFIRM). Przeprowadzenie przedmiotowego porównania było jedynie możliwe dla 3 PK: wskaźnika rocznej częstości rzutów, ryzyka rzutu choroby oraz potwierdzonego postępu niepełnosprawności trwającego minimum 3 mies. Wyniki powyższego porównania pośredniego są zbieżne z wynikami porównania bezpośredniego, wykonanego w oparciu o badanie CONFIRM. Znamiennej różnicę pomiędzy grupami na korzyść wnioskowanej technologii względem GA wykazano bowiem jedynie w odniesieniu do wskaźnika rocznej częstości rzutów: $ARR_{ratio} = 0,60$ (95%CI: 0,47;0,77).

➤ Porównanie pośrednie: fumaran dimetylu vs inne leki modyfikujące przebieg choroby (poprzez wspólną referencję porównawczą – PLC)

Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu względem pozostałych komparatorów poprzez PLC wykazało przewagę wnioskowanego produktu leczniczego nad innymi lekami modyfikującymi przebieg SM (INFB-1a w dawce 30 µg i.m. oraz 22 µg s.c. oraz INFB-1b) w odniesieniu do: wskaźnika rocznej częstości rzutów w trakcie 2 lat terapii. Dla tych porównań różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie. Istotne

⁶ Komentarz analityka AOTM: w tabl. 44 str. 89 AKL wnioskodawcy, błędnie podano średnią zmianę QoL względem wartości początkowej po 2 latach terapii GA, oraz niewłaściwie przypisano podaną w publikacji *Kita 2014* wartość p do porównania BG-12 vs GA, zamiast do porównania GA vs PLC. Na podstawie wykresu zamieszczonego w publikacji można bowiem wnioskować, iż różnica w średniej zmianie QoL po 2 latach leczenia pomiędzy BG-12 a GA jest niewielka (średnia zmiana jakości życia dla BG-12 wyniosła bowiem ok. 0,5, zaś dla GA ok. 0,42).

⁷ Badanie *Bornstein 1987* ostatecznie wyłączone z porównania pośredniego ze względu na powodowanie bardzo dużej heterogeniczności porównywanych badań (I²).

statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano również dla porównania fumaranu dimetylu względem wszystkich refundowanych interferonów (po uwzględnieniu poprawnego przedziału ufności dla wyniku metaanalizy 2 badań porównujących BG-12 vs PLC) w odniesieniu do ryzyka rzutu choroby w przeciągu 2 lat terapii. We wszystkich tych porównaniach rzuty choroby występowały rzadziej w grupie chorych leczonych fumaranem niżeli w grupie komparatora. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi lekami w porównaniu pośrednim. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16 Wyniki porównania pośredniego dla skuteczności fumaranu dimetylu z innymi lekami modyfikującymi przebieg SM poprzez PLC

| Punkt końcowy | Porównanie pośrednie przez PLC | | | | | |
|---|---|--|--|---|--|----|
| | BG-12 vs PLC | INFB-1a 30 µg vs PLC | INFB-1a 22 µg vs PLC | INFB-1a 44 µg vs PLC | INFB-1b vs PLC | |
| Uwzględnione badania: łączna liczba pacjentów | 2 (DEFINE, CONFIRM): N=1540 1 (CONFIRM): N=722 | 2 (MSCRG, BRAVO): N=1198 1 (BRAVO): N=897 | 1 (PRISMS – publikacja Cohen 2010): N=376 | 2 (IMPROVE, PRISMS): N=551 1 (IMPROVE – publikacja Cohen 2010): N=371 | 2 (IFNB-MS 1993, Knobler 1993): N=260 [240] 1 (IFNB-MS 1993): N=247 [227]** | |
| Wskaźnik rocznej częstości rzutów w trakcie 2 letniej terapii (ARR) | 0,45 (0,39; 0,53) Liczba badań: 2 | 0,79 (0,69; 0,90) Liczba badań: 2 | 0,71 (0,62; 0,82) Liczba badań: 1 | 0,60 (0,42; 0,87) Liczba badań: 2 | 0,65 (0,54; 0,79) Liczba badań: 2 | |
| | Porównanie pośrednie | 0,57 (0,47; 0,69) | 0,63 (0,51; 0,79) | 0,75 (0,50; 1,13) | 0,69 (0,54; 0,89) | |
| Ryzyko rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii | 0,64 (0,56; 0,74)* Liczba badań: 2 | 0,81 (0,66; 0,995) Liczba badań: 2 | 0,74 (0,63; 0,89) Liczba badań: 1 | 0,79 (0,66; 0,95) Liczba badań: 1 | 0,77 (0,62; 0,95)** Liczba badań: 1 | |
| | Porównanie pośrednie | 0,81 (0,63; 1,05) | 0,74 (0,60; 0,92) | 0,79 (0,62; 1,00) | 0,77 (0,60; 0,99) | |
| Potwierdzony postęp niepełnosprawności przez minimum | 3 mies. | 0,65 (0,52; 0,81) Liczba badań: 2 | 0,79 (0,55; 1,13) Liczba badań: 1 | bd | bd | |
| | | Porównanie pośrednie | 0,82 (0,53; 1,26) | bd | bd | |
| | 6 mies. | 0,60 (0,39; 0,94) Liczba badań: 1 | 0,69 (0,52; 0,92) Liczba badań: 2 | bd | bd | bd |
| | | Porównanie pośrednie | 0,87 (0,51; 1,48) | bd | bd | bd |

* w AKL wnioskodawcy w porównaniu pośrednim w odniesieniu do PK: *ryzyko rzutu choroby* wykorzystano niewłaściwy wynik metaanalizy dla porównania BG-12 vs PLC. Jest on niezgodny z zaprezentowanym wcześniej przez wnioskodawcę wynikiem metaanalizy, którego poprawność została potwierdzona przez analityków AOTM. W przyjętej w porównaniu pośrednim wartości RR uwzględniono niewłaściwy przedział ufności. Dla porównania BG-12 vs PLC przyjęto bowiem wartość RR= 0,64 (95%CI: 0,53; 0,78), zaś prawidłowa wartość jest równa: 0,64 (95%CI: 0,56; 0,74). W powyższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem prawidłowego przedziału wartości.

** podaną wartość oszacowano w populacji ITT (N=247), natomiast w publikacji do badania IFNB-MS z 1993 r. liczbę chorych z zaostrzeniem (rzutem) SM określono w populacji łączącej łącznie 227 (112 pacjentów w grupie PLC oraz 115 w grupie INFB-1b). Oszacowana dla tych liczebności podgrup wartość RR dla tego punktu końcowego wynosi 0,82 (0,71; 0,95), p=0,008

➤ Porównanie pośrednie: fumaran dimetylu vs inne leki modyfikujące przebieg choroby (poprzez wspólną referencję porównawczą – octan glatirameru)

Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu względem pozostałych komparatorów poprzez octan glatirameru wykazało przewagę wnioskowanego produktu leczniczego nad innymi lekami modyfikującymi przebieg SM (INFB-1a w dawce 30 µg *i.m.* oraz 44 µg *s.c.* oraz INFB-1b) w odniesieniu do: wskaźnika rocznej częstości rzutów w trakcie 2 lat terapii. Dla tych porównań różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego nie wykazano IS różnic pomiędzy wnioskowanym produktem leczniczym a komparatorami w porównaniu pośrednim. Szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Wyniki porównania pośredniego dla skuteczności fumaranu dimetylu z innymi lekami modyfikującymi przebieg SM poprzez GA

| Punkt końcowy | Porównanie pośrednie przez GA | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | BG-12 vs GA | INFB-1a 30 µg vs GA | INFB-1a 44 µg vs GA | INFB-1b vs GA |
| Uwzględnione badania: łączna liczba pacjentów | 1 (CONFIRM): N=709/293* | 1 (Calabrese 2012) N=110 | 2 (Calabrese 2012, REGARD): | 2 (BECOME I BEYOND): |

| Punkt końcowy | | Porównanie pośrednie przez GA | | | |
|---|--|--------------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| | | BG-12 vs GA | INFB-1a 30 µg vs GA | INFB-1a 44 µg vs GA | INFB-1b vs GA |
| | | | [95]** | N=874 [858]** 1 (REGARD): N=764 | N=1420 1 (BEYOND): N=1345 |
| Wskaźnik rocznej częstości rzutów w trakcie 2 letniej terapii (ARR) | | 0,28 (0,07; 0,45) Liczba badań: 1 | 0,99 (0,66; 1,49) Liczba badań: 1 | 0,98 (0,82; 1,17)^ | 1,06 (0,93; 1,22) Liczba badań: 2 |
| | | Porównanie pośrednie# | 0,28 (0,15; 0,53) [0,28 (0,1; 0,78)] | 0,29 (0,11; 0,74) | 0,26 (0,16; 0,43) [0,26 (0,1; 0,68)] |
| Ryzyko rzutu choroby w trakcie 2 lat terapii | | 0,91 (0,72; 1,13) Liczba badań: 1 | bd | 0,93 (0,77; 1,14) Liczba badań: 1 | 1,05 (0,92; 1,20)^ Liczba badań: 2 |
| | | Porównanie pośrednie | bd | 0,98 (0,73; 1,32) | 0,87 (0,68; 1,13) |
| Potwierdzony postęp niepełnosprawności przez minimum | 3 mies. | 0,80 (0,56; 1,15) Liczba badań: 1 | bd | bd | 1,06 (0,84; 1,32) Liczba badań: 1 |
| | | Porównanie pośrednie | bd | bd | 0,76 (0,49; 1,16) |
| | 6 mies. | 0,72 (0,45; 1,14) Liczba badań: 1 | bd | 1,34 (0,87; 2,05) Liczba badań: 1 | bd |
| | | Porównanie pośrednie | bd | 0,54 (0,29; 1,01) | bd |
| Zmiany w obrazie MRI w czasie 2 lat terapii | brak nowych/powiększających się zmian T2 zależnych | 1,12 (0,75; 1,67) Liczba badań: 1 | bd | 1,08 (0,86; 1,36) Liczba badań: 1 | bd |
| | | Porównanie pośrednie | bd | 1,04 (0,65; 1,67) | bd |
| | brak nowych T1 zależnych | 1,14 (0,84; 1,55) Liczba badań: 1 | bd | 1,07 (0,95; 1,19) Liczba badań: 1 | bd |
| | | Porównanie pośrednie | bd | 1,06 (0,76; 1,48) | bd |

* łączna liczba pacjentów z obu ramion badania CONFIRM, u których badano zmiany w obrazie MRI.

** spośród 55 pacjentów włączonych do każdej grupy z badania, badanie ukończyło (2 letni okres obserwacji): 47 pacjentów w grupie INFB-1a 30 µg, 46 pacjentów z grupy INFB-1a 44 µg oraz 48 pacjentów w grupie GA.

^ w tabeli podano wartość ARR_{ratio} otrzymaną w metaanalizie przeprowadzonej przez wnioskodawcę, po uprzednim zweryfikowaniu jej poprawności przez analityków AOTM. W przedłożonej AKL w porównaniu pośrednim dla porównania INFB-1a 44 µg vs GA wykorzystano inną niewłaściwą wartość $ARR_{ratio}=0,96$ (95%CI: 0,76; 1,22). W związku powyższym analitycy AOTM oszacowali wynik porównania pośredniego BG-12 vs INFB-1a 44 µg (został on przedstawiony w tabeli) – nie zmienia on jednak wnioskowania w odniesieniu do wyników otrzymanego przez wnioskodawcę.

^^ w tabeli przedstawiono wartość RR otrzymaną w wyniku metaanalizy 2 badań dla porównania INFB-1b vs GA – oszacowanie analityków AOTM. Wartość przyjęta przez wnioskodawcę w AKL została uznana za nie właściwą, odmienną od otrzymanej w czasie weryfikacji, w związku z czym wykonano oszacowania własne Agencji wyników porównania pośredniego BG-12 vs INFB-1b dla tego PK (został on przedstawiony w tabeli). Otrzymany wynik nie zmienił jednak wnioskowania przedstawionego przez wnioskodawcę.

w nawiasie kwadratowym przedstawiono oszacowanie własne Agencji wyników porównania pośredniego dla wskaźnika rocznej częstości rzutów (wykonane za pomocą kalkulatora ITC - <http://www.cadth.ca/en/resources/about-this-guide>). Otrzymane wyniki różnią się przedziałami ufności od ARR_{ratio} oszacowanych przez wnioskodawcę, jednakże nie zmieniają wnioskowania.

➤ metaanaliza sieciowa

W ramach analizy klinicznej dostarczonej przez wnioskodawcę wykonano dodatkowo metaanalizę sieciową. Przeprowadzone porównanie dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w dawce 240 mg podawanego dwa razy dziennie i komparatorów (placebo, interferonu beta-1b, interferonu beta-1a w podaniu i.m. oraz s.c., octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu i teryflunomidu).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę, w wyniku przeprowadzonego porównania wykazano, że stosowanie fumaranu dimetylu w dwuletnim horyzoncie skutecznie obniżało roczną częstość rzutów stwardnienia rozsianego w porównaniu zarówno z placebo jak i lekami stosowanymi w I linii leczenia SM tj. octanem glatirameru, interferonami beta-1a i interferonem beta-1b. Ponadto wykazano przewagę fumaranu dimetylu pod względem ryzyka wystąpienia rzutu choroby w trakcie dwuletniej terapii w porównaniu z lekami I rzutu. Leczenie fumaranem dimetylu w porównaniu ze wszystkimi aktywnymi komparatorami wiązało się z podobnym ryzykiem postępu niepełnosprawności trwającego co najmniej 3 lub 6 miesięcy.

Analiza sieciowa dotycząca bezpieczeństwa ITC terapii wskazuje, że fumaran dimetylu jest dobrze tolerowany. Stosowanie fumaranu dimetylu wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych

ogółem w porównaniu z interferonem beta-1a 44 µg; podwyższonego poziomu ALT w porównaniu z interferonem beta-1b i interferonami beta-1a. Wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas terapii fumaranem dimetylu: zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu z octanem glatirameru; nudności w porównaniu z interferonem beta-1b 250 µg, octanem glatirameru, interferonem beta-1a 44 µg i placebo; biegunki w porównaniu z octanem glatirameru; zakażenia dróg moczowych w porównaniu z interferonem beta-1a 30 µg; zaczerwienienia skóry w porównaniu z octanem glatirameru; objawów grypopodobnych w porównaniu z fingolimodem i przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z interferonem beta-1b.

Wyniki metaanalizy sieciowej wnioskodawcy są spójne z wynikami porównania bezpośredniego (BG-12 vs GA) oraz pośredniego. Szczegółowe przedstawienie wyników metaanalizy sieciowej znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale: 3.2.15 *Metaanaliza sieciowa*.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ALK Wnioskodawcy przedstawiono dane pochodzące z porównania bezpośredniego dotyczącego oceny bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego Tecfidera vs. placebo (badania CONFIRM i DEFINE) oraz Tecfidera vs Octan Glatirameru (badanie CONFIRM). Wyniki dla porównania BG-12 vs. PLC pochodziły z badań rejestracyjnych dla Tecfidera i zostały uwzględnione w ChPL dla tego produktu leczniczego (data ostatniej aktualizacji: 11.08.2014) w związku z czym nie będą przedstawiane w AWA.

W ramach oceny bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania BG-12 vs. GA (dane z badania CONFIRM) oceniano następujące punkty końcowe: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane, białkomocz, biegunka, bóle: głowy, pleców, w nadbrzuszu, depresja, nudności, zaczerwienienia skóry, zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosa i gardła, zmęczenie.

Wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść pacjentów leczonych GA w porównaniu do BG-12 dla następujących zdarzeń niepożądanych: zdarzeń niepożądanych łącznie, bez względu na rodzaj i stopień nasilenia (RR=1,09; 95%CI: 1,04; 1,14), biegunka (RR=3,14; 95%CI: 1,76; 5,62), ból nadbrzusza (RR=8,80; 95%CI: 3,17; 24,46), nudności (RR=2,61; 95%CI: 1,47; 4,63), zaczerwienienia skóry (RR=17,92; 95%CI: 7,99; 40,23). Szczegółowe wyniki w tabeli poniżej.

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) | RR (95%CI) | Wartość p |
|--|-------------|-----|-------|---------------------------|-------------------|
| Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych | BG-12 | 44 | 12 | 1,23 (0,81; 1,87) | p=0,334 |
| | GA | 35 | 10 | | |
| Zdarzenia niepożądane łącznie | BG-12 | 338 | 94 | 1,09 (1,04; 1,14) | p=0,001 |
| | GA | 304 | 87 | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | BG-12 | 61 | 17 | 0,99 (0,72; 1,38) | p=0,971 |
| | GA | 60 | 17 | | |
| Białkomocz | BG-12 | 29 | 8 | 0,95 (0,58; 1,54) | p=0,821 |
| | GA | 30 | 9 | | |
| Biegunka | BG-12 | 45 | 13 | 3,14 (1,76; 5,62) | p<0,001 |
| | GA | 14 | 4 | | |
| Bóle głowy | BG-12 | 52 | 14 | 1,11 (0,76; 1,60) | p=0,594 |
| | GA | 46 | 13 | | |
| Bóle pleców | BG-12 | 35 | 10 | 1,07 (0,68; 1,69) | p=0,773 |
| | GA | 32 | 9 | | |
| Bóle w nadbrzuszu | BG-12 | 36 | 10 | 8,80 (3,17; 24,46) | p<0,001 |
| | GA | 4 | 1 | | |
| Depresja | BG-12 | 24 | 7 | 0,78 (0,47; 1,31) | p=0,351 |
| | GA | 30 | 9 | | |
| Nudności | BG-12 | 40 | 11 | 2,61 (1,47; 4,63) | p=0,001 |
| | GA | 15 | 4 | | |

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n (%) | RR (95%CI) | Wartość p |
|------------------------------------|-------------|-----|-------|---------------------|-----------|
| Zaczerwienienia skóry | BG-12 | 110 | 31 | 17,92 (7,99; 40,23) | p<0,001 |
| | GA | 6 | 2 | | |
| Zakażenia dróg moczowych | BG-12 | 52 | 14 | 1,11 (0,76; 1,60) | p=0,594 |
| | GA | 46 | 13 | | |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych | BG-12 | 36 | 10 | 1,30 (0,81; 2,10) | p=0,276 |
| | GA | 27 | 8 | | |
| Zapalenia nosa i gardła | BG-12 | 62 | 17 | 1,19 (0,85; 1,67) | p=0,319 |
| | GA | 51 | 15 | | |
| Zmęczenie | BG-12 | 37 | 10 | 1,21 (0,76; 1,91) | p=0,424 |
| | GA | 30 | 9 | | |

Dodatkowo przeprowadzono również porównania pośrednie Tecfidery z interferonami beta (1a i 1b) i octanem glatirameru za pośrednictwem porównania pośredniego. Poniżej przedstawiono wyniki dla których wykazano istotność statystyczną (RR). Wartość parametru RR<1 wskazuje na korzyść Tecfidery natomiast RR>1 wskazuje na przewagę komparatora. Pozostałe wyniki znajdują się w analizach Wnioskodawcy.

| Punkt końcowy | Fumaran dimetylu vs placebo [RR] | Interwencja porównywana pośrednio [RR] | Wynik porównania pośredniego [RR] |
|--|----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Swąd | 2,20 (1,30; 3,72) | (GA) 9,68 (3,98; 23,50) | 0,23 (0,08; 0,64) |
| Zdarzenia niepożądane łącznie | 1,02 (1,00; 1,05) | (INTβ 1a 30μg) 1,17 (1,09; 1,26) | 0,87 (0,80; 0,94) |
| | 1,02 (1,00; 1,04) | (INTβ 1a 44μg) 2,39 (1,60; 3,57) | 0,43 (0,29; 0,64) |
| Biegunka | 3,14 (1,76; 5,62) | (INTβ 1a 30μg) 1,09 (0,60; 1,96) | 2,89 (1,27; 6,57) |
| Ból głowy | 1,11 (0,76; 1,60) | (INTβ 1a 44μg) 2,08 (1,43; 3,03) | 0,53 (0,32; 0,90) |
| Nudności | 2,61 (1,47; 4,63) | (INTβ 1a 44μg) 0,88 (0,52; 1,48) | 2,97 (1,37; 6,43) |
| | 2,61 (1,47; 4,63) | (INTβ 1b) 0,85 (0,61; 1,19) | 3,07 (1,58; 5,97)Z |
| Zakażenia dróg oddechowych | 1,30 (0,81; 2,10) | (INTβ 1a 44μg) 0,55 (0,30; 1,01) | 2,36 (1,09; 5,13) |
| Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych | 1,17 (0,91; 1,52) | (INTβ 1b) 6,49 (1,20; 35,10) | 0,18 (0,03; 0,99) |
| Limfopenia | 5,54 (1,64; 18,74) | (INTβ 1b) 1,24 (1,06; 1,46) | 4,47 (1,31; 15,28) |
| Zapalenie nosa i gardła | 1,19 (0,85; 1,67) | (INTβ 1b) 0,76 (0,61; 0,94) | 1,57 (1,05; 2,34) |

Wnioskodawca przeprowadził również metaanalizę sieciową odnalezionych badań klinicznych. Wyniki metaanalizy są zbieżne z podanymi powyżej wynikami porównań pośrednich i bezpośrednich.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Tecfidera w analizie klinicznej Wnioskodawcy dnia 24 kwietnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA).

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecfidera (data ostatniej aktualizacji: 11.08.2014 r.)

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tecfidera do bardzo często występujących działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1/10$) działań niepożądanych należą: nagłe zaczerwienienie skóry, objawy ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu) oraz obecność ciał ketonowych w moczu. Objawy te pojawiają się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia

żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania >1%) u pacjentów leczonych produktem Tecfidera były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony układu pokarmowego (4%).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA oraz *La Revue Prescrire*

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tecfidera w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM, w dniu 24.04.2014 r. Wnioskodawca wykonał wyszukiwanie na stronach internetowych URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (*European Medicines Agency*) oraz FDA (*Food and Drug Administration*). Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, opublikowanych po dacie publikacji ChPL Tecfidera.

Wyszukiwanie weryfikacyjne AOTM przeprowadzone w dniu 18.11.2014 r. potwierdziło powyższe. Nie odnaleziono dodatkowych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania fumaranu dimetylu na stronach internetowych EMA i URPL.

Poniżej przedstawiono odnalezione przez Agencję dodatkowe informacje uzupełniające, na temat bezpieczeństwa fumaranu dimetylu, pochodzące z francuskojęzycznego czasopisma *La Revue Prescrire*.

Artykuł: *Des nouveautés en soins ambulatoires: diméthyle fumarate (Tecfidera) Sclérose en plaques: trop d'incertitudes à long terme*; La Revue Prescrire, Novembre 2014, Tome 34, N 373.

Kliniczna ocena działania fumaru dimetylu opiera się na analizie wyników dwóch podwójnie zaślepionych badań RCT, z kontrolą PLC (DEFINE) oraz PLC/octanu glatirameru (CONFIRM), w których łącznie wzięło udział 2667 pacjentów. Podczas terapii zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane: zaczerwienienie, nudności, wymioty (zwłaszcza w początkowej fazie leczenia), limfopenię, leukopenię, infekcje, dolegliwości ze strony układu moczowego, nerek i może podejrzewane reakcje ze strony wątroby. Fumaran dimetylu wykazuje niską podatność na interakcje farmakokinetyczne, jednak nie należy łączyć go z lekami nefrotoksycznymi.

Wyniki ww. badań klinicznych z randomizacją wskazują, iż pacjenci leczeni fumaranem dimetylu zazwyczaj przerywali leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane: 13% w porównaniu z 7% dla ramienia placebo. Incydenty zaczerwienienia i uderzeń gorąca były powszechne w grupie fumaranu dimetylu: 49% przy odsetku 9% w grupie placebo. Spośród obserwowanych przypadków 4 (<1%) oceniono jako ciężkie, spośród których w 3 przypadkach sugerowano reakcję nadwrażliwości. U 3% pacjentów występowanie zaczerwienienia doprowadziło do zaprzestania leczenia. Reakcje skórne na fumaran dimetylu (świąd, wysypka, rumień i wzmożone pocenie) były częstsze u pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją: 32% w porównaniu z odsetkiem 20% w grupie placebo. Zaburzenia ze strony układu pokarmowego obserwowano częściej dla fumaranu dimetylu niż placebo: 40% vs 31%. Odsetek obserwowanych infekcji był zbliżony w grupie interwencji badanej i w grupie kontrolnej (60% vs 56%). W badaniach klinicznych z randomizacją porównujących fumaran dimetylu z placebo obserwowano zbliżone odsetki zdarzeń ze strony układu moczowego i nerek, za wyjątkiem ketonurii, która występowała częściej w grupie leczonej aktywnie (21% vs 5%).

Autorzy zwracają uwagę na obszary niepewności w zakresie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu z uwzględnieniem między innymi potencjalnego wpływu na indukcję procesów nowotworowych, mogących mieć miejsce w nerkach jak i w innych lokalizacjach oraz ryzyka wystąpienia limfopenii bądź progresywnej leukoencefalopatii wieloogniskowej (na podstawie badań dla populacji pacjentów z łuszczycą). Dodatkowo zwraca się uwagę na brak porównań bezpośrednich względem interferonów beta, co wydaje się istotne zwłaszcza ze względu na fakt, że ich profil bezpieczeństwa jest różny (wyniki badania fumaranu dimetylu w porównaniu z placebo wykazują na ryzyko infekcji i zaburzeń funkcji nerek).

Podejrzewa się, że przypadki progresywnej leukoencefalopatii wieloogniskowej opisanej dotychczas jedynie w badaniach klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z łuszczycą (odnotowano 3 przypadki u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fumaderm zawierającym w swoim składzie 56% fumaranu dimetylu, czwarty przypadek odnotowano u pacjenta leczonego również z powodu łuszczycy lecz z zastosowaniem fumaranu dimetylu jako skojarzenie z innym leczeniem doustnym), mogą mieć miejsce również w przypadku stosowania tej substancji czynnej w terapii stwardnienia rozsianego. Zgodnie z informacją przekazaną przez przedstawiciela wnioskodawcy podczas spotkania w siedzibie AOTM (data spotkania 23 października 2014 r.), w USA odnotowano przypadek PML czyli progresywnej leukoencefalopatii wieloogniskowej u pacjenta leczonego preparatem Tecfidera w badaniu ENDORSE, które jest kontynuacją badań rejestracyjnych. Zaznaczono jednak, że był to pacjent z ciężką przewlekłą limfopenią, utrzymującą się przez 3,5 roku, co jest czynnikiem rozwoju ww. zakażenia. Przypadek ten został

zgłoszony do nadrzędnych władz. W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji nie odnaleziono jednak oficjalnych komunikatów bezpieczeństwa publikowanych przez polskie lub zagraniczne organy właściwe dla monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii. W związku z powyższym na dzień zakończenia prac nad analizą weryfikacją Agencji doniesienia te pozostają niepotwierdzone.

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki oraz założenia przedstawione w niniejszym rozdziale AWA zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki analizy są zgodne z modelem wnioskodawcy, wersją papierową analizy ekonomicznej oraz z przyjętymi w niej założeniami.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu analiz ekonomicznych wnioskodawcy, przeprowadzonego w 3 głównych bazach informacji medycznej Medline, Embase via Ovid, The Cochrane Library (data wyszukiwania 07.05.2014 r.), odnaleziono 5 publikacji w tym 3 dokumenty zawierające w swojej treści wyniki analizy ekonomicznej, będącej częścią procesu oceniającego zasadność finansowania leku Tecfidera ze środków publicznych w danym kraju, a będącymi zasadniczo pozytywnymi rekomendacjami refundacyjnymi. Z uwagi na powyższe odstąpiono od zamieszczenia charakterystyki powyższych dokumentów w zakresie części dotyczącej analizy ekonomicznej (niniejsze dokumenty opisano w części dotyczącej wydanych rekomendacji refundacyjnych). Odnalezione dokumenty tj. *NICE 2014 pt. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis*, *SMC 2014*, dotyczący leku Tecfidera 120 mg i Tecfidera 240 mg w leczeniu RRMS, *CADTH 2013* zasadność refundacji leku Tecfidera w RRMS zostały dodatkowo wykorzystane przez wnioskodawcę do przeprowadzenia walidacji konwergencji modelu analizy ekonomicznej min. ze względu, iż we wszystkich ww. ocenach oraz obecnie weryfikowanej wykorzystano zaadoptowany model pierwotnie stworzony przez School of Health and Related Research (ScHARR) w Sheffield wykorzystywany już wcześniej w trakcie ocen innych leków immunomodulujących prowadzonych przez NICE min. natalizumabu (2007), octanu glatirameru (2002), interferonu beta-1b (Betaferon, 2002).

W ramach kontrolnego wyszukiwania analiz ekonomicznych przeprowadzonego przez agencje 10 listopada br. nie odnaleziono dodatkowych dokumentów nie uwzględnionych przez wnioskodawcę lub wymagających włączenia do niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Odstąpiono także od opisu odnalezionych przez wnioskodawcę 2 analiz ekonomicznych w postaci abstraktów konferencyjnych z uwagi na niepełny opis metodyki oraz wyników (informacje odnośnie ww. analiz znajdują się w rozdziale 4.3 *analizy ekonomicznej* wnioskodawcy).

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu), stosowanego w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS).

Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora.

Porównywane interwencje

✓ Terapia fumaranem dimetylu w I linii leczenia RRMS vs inne leki stosowane w ocenianym wskazaniu:

- 1) interferon-1a
- 2) interferon-1b
- 1) octan glatirameru

Perspektywa

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

- ✓ perspektywa społeczna (tylko dla analizy wrażliwości⁸)

Horyzont czasowy

- ✓ 40-letni horyzont czasowy

Dyskontowanie

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

Koszty

- ✓ koszty leków immunomodulujących: fumaran dimetylu (Tecfidera), interferon-beta 1a (Avonex, Rebif 44 mcg), interferon-beta 1b (Betaferon, Extavia), octan glatirameru (Copaxone), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri),
- ✓ koszty podania leków i monitorowania terapii,
- ✓ koszty leczenia rzutów choroby,
- ✓ koszty niepełnosprawności,
- ✓ koszty leczenia działań niepożądanych.

Model

Model niniejszej analizy ekonomicznej jest modelem centralnym wykorzystywanym na potrzeby oceny skuteczności leków immunomodulujących stosowanych w MS, a dostosowanym do warunków polskiego systemu refundacyjnego na potrzeby oceny skuteczności fumaranu dimetylu. Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy użyciu kortowego modelu Markowa (długość cyklu: 1 rok – uwzględniono korektę do połowy cyklu), którego struktura obejmowała 21 stanów zdrowotnych: 20 stanów określonych wynikiem w skali EDSS, oceniającej poziom niepełnosprawności z uwzględnieniem postaci choroby oraz stan pochłaniający-zgon (stan równoważny EDSS 10). W chwili rozpoczęcia symulacji pacjenci mogli znajdować się jedynie w stanach EDSS 0–6 jedynie w postaci RRSM⁹. W zależności od typu stosowania aktywnego leczenia, przypisane zostają dane dotyczące przebiegu SM (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami EDSS oraz przejść z RRMS do SPSM, jak również średnia ilość rzutów występująca w ciągu roku). W czasie cyklu możliwa jest progresja, poprawa (wyłącznie u pacjentów z postacią RRSM), jak i utrzymanie obecnego stanu zdrowia wyrażonego poprzez wartość EDSS lub jego pogorszenie, a także przejście z postaci RRMS do postaci wtórnie postępującej (SPMS). Prawdopodobieństwo przejść z jednego stanu do drugiego jest stałe i niezależne od czasu spędzonego w stanie. Wystąpienie progresji do SPMS lub osiągnięcie wartości EDSS >6¹⁰ było równoznaczne z zaprzestaniem podawania leków uwzględnionych w modelu. Każdemu stanowi modelu przypisano użyteczność, której wartość jest zależna, m.in.: od stopnia niepełnosprawności według EDSS i postaci MS.

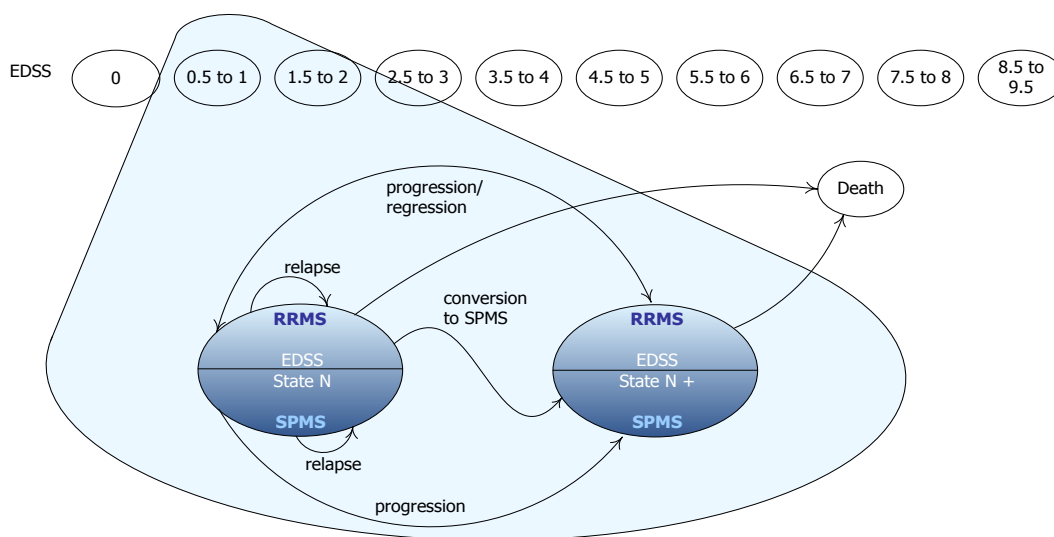
Model został skonstruowany w programie SM Excel 2007, z wykorzystaniem języka programowania VBA. Dokładny opis struktury modelu znajduje się w CUA wnioskodawcy. Strukturę modelu w formie graficznej przedstawiono poniżej.

⁸ W niniejsze AWA wnioskodawca nie przedstawił wyników dla podstawowej analizy kosztów-użyteczności, dlatego też ods

⁹ Stwierdzono rozbieżności między wartością EDSS umożliwiającą pozostanie w programie do terapii a zawartą w modelu - zakres od 0 do 6 a opisaną w treści PL – zakres od 0 do 4,5. Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, przesłaną wraz z uzupełnieniem analiz względem wymagań, określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych: „przedmiotowa zmiana w skali EDSS z >6 na >4,5 została przyjęta arbitralnie i nie jest spotykana w literaturze. Modyfikacja modelu ekonomicznego w tym zakresie byłaby daleko idąca i nieoparta twardymi danymi literaturowymi”.

¹⁰ Kryteria przerwania leczenia wg Association of British Neurologists (ABN)

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego wnioskodawcy



Inne kluczowe założenia modelu przedstawionego przez wnioskodawcę to:

1) Modelową populację analizy stanowili chorzy spełniający kryteria włączenia dla populacji w badaniach RCT dla fumaranu dimetylu. Charakterystykę ww. grupy pod kątem wieku, płci oraz stopnia niepełnosprawności zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka wyjściowa kohorty pacjentów uwzględnionych w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

| Parametr | Wartości | |
|---|----------|--------|
| Wiek rozpoczynania leczenia (lata) | 37,8 | |
| Wskaźnik liczby kobiet do liczby mężczyzn | 2,5 | |
| Rozkład EDSS* | EDSS 0 | 5,05% |
| | EDSS 1 | 8,52% |
| | EDSS 2 | 34,08% |
| | EDSS 3 | 22,94% |
| | EDSS 4 | 20,64% |
| | EDSS 5 | 8,65% |
| | EDSS 6 | 0,12% |
| | EDSS 7 | 0,00% |
| | EDSS 8 | 0,00% |
| EDSS 9 | 0,00% | |

* badania DEFINE i CONFIRM dla fumaranu dimetylu w populacji ITT: grupy otrzymujące fumaran dimetylu 2x dziennie oraz grupy placebo.

2) W strukturze modelu uwzględniono naturalny przebieg SM implementując macierze prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami EDSS dla RRMS oraz przejścia w kierunku RRMS→SPMS na podstawie danych rejestrowych z bazy *London Ontario Multiple Sclerosis* oraz RCT dla fumaranu dimetylu DEFINE i CONFIRM. Konstrukcja macierzy przejść między stanami EDSS umożliwia dowolne przejścia pomiędzy stanami EDSS dla pacjentów z MS, przejście z dowolnego stanu w postaci RRSM do bardziej zaawansowanego stanu (tj. do wyższego EDSS) w SPMS, progresję lub pozostanie w tym samym stanie EDSS dla pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM.

3) Śmiertelność w populacji pacjentów z SM została oszacowana na podstawie danych o śmiertelności populacji ogólnej z uwzględnieniem prawdopodobieństw dla płci i wieku (na podstawie danych GUS).

4) Uwzględniono użyteczności zależne od stopnia niepełnosprawności według EDSS, postaci SM i płci oraz spadki użyteczności związane z występowaniem rzutów choroby oraz prowadzeniem terapii.

Tabela 19. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

| Parametr | Wartość | | | | | | | | | | Źródło | |
|---|---------------------------------|---|------|------|------|------|-------|------|------|-------|---|---|
| | Stopień niepełnosprawności EDSS | | | | | RRSM | SPSM | | | | | |
| Średnioroczna częstość rzutów na pacjenta (naturalny przebieg choroby) | EDSS 0 | | | | | 1,26 | 0,00 | | | | | |
| | EDSS 1 | | | | | 1,32 | 0,00 | | | | | |
| | EDSS 2 | | | | | 1,32 | 0,465 | | | | | |
| | EDSS 3 | | | | | 1,35 | 0,875 | | | | | |
| | EDSS 4 | | | | | 1,36 | 0,545 | | | | | |
| | EDSS 5 | | | | | 1,43 | 0,524 | | | | | |
| | EDSS 6 | | | | | 1,18 | 0,453 | | | | | |
| | EDSS 7 | | | | | 1,23 | 0,340 | | | | | |
| | EDSS 8 | | | | | 1,23 | 0,340 | | | | | |
| | EDSS 9 | | | | | 1,23 | 0,340 | | | | | |
| Roczne prawdopodobieństwo przejść pomiędzy zaawansowaniami wg EDSS dla pacjentów z RRSM | EDSS | Końcowy EDSS | | | | | | | | | | Badanie RCT DEFINE i CONFIRM rejestr London Ontario |
| | | 0 | 0,31 | 0,29 | 0,31 | 0,07 | 0,02 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | 1 | 0,18 | 0,23 | 0,42 | 0,13 | 0,04 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | 2 | 0,06 | 0,13 | 0,49 | 0,22 | 0,09 | 0,01 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | 3 | 0,02 | 0,06 | 0,30 | 0,32 | 0,24 | 0,04 | 0,01 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | 4 | 0,00 | 0,02 | 0,13 | 0,25 | 0,41 | 0,12 | 0,05 | 0,01 | 0,01 | 0,00 | |
| | 5 | 0,00 | 0,00 | 0,03 | 0,10 | 0,25 | 0,30 | 0,21 | 0,08 | 0,02 | 0,00 | |
| | 6 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,03 | 0,12 | 0,26 | 0,33 | 0,19 | 0,06 | 0,00 | |
| | 7 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,01 | 0,06 | 0,17 | 0,31 | 0,26 | 0,19 | 0,00 | |
| | 8 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,99 | 0,01 | |
| 9 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | | |
| Roczne prawdopodobieństwo przejść odpowiadające progresji zależności od EDSS u chorym na SPMS | EDSS | Końcowy EDSS | | | | | | | | | | |
| | | 1 | 0,77 | 0,15 | 0,08 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 |
| | 2 | 0,00 | 0,64 | 0,27 | 0,06 | 0,02 | 0,01 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 3 | 0,00 | 0,00 | 0,63 | 0,25 | 0,08 | 0,03 | 0,00 | 0,01 | 0,00 | | |
| | 4 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,49 | 0,35 | 0,14 | 0,01 | 0,02 | 0,00 | | |
| | 5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,63 | 0,32 | 0,02 | 0,03 | 0,00 | | |
| | 6 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,76 | 0,19 | 0,04 | 0,00 | | |
| | 7 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,80 | 0,19 | 0,01 | | |
| | 8 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,93 | 0,07 | | |
| | 9 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | | |
| Śmiertelność | | | | | | | | | | | Pokorski 1997 | |
| Standaryzowane współczynniki śmiertelności (SMR) dla chorych o stopniu niepełnosprawności w skali EDSS: | 0-3 | Pomiędzy stopniami zaawansowania EDSS wśród pacjentów z SPSM 1,60 | | | | | | | | | | |
| | 4-6 | 1,84 | | | | | | | | | | |
| | 7-9 | 4,44 | | | | | | | | | | |
| Użyteczności | | | | | | | | | | | Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG) dla natalizumabu skorygowane o dane z badania RCT DEFINE i CONFIRM | |
| Brak rzutu | Postać MS | EDSS | | | | | | | | | | |
| | | 0 | 0,88 | 0,83 | 0,78 | 0,69 | 0,63 | 0,54 | 0,46 | 0,34 | | 0,00 |
| | RRMS | 0,88 | 0,83 | 0,78 | 0,69 | 0,63 | 0,54 | 0,46 | 0,34 | 0,00 | | -0,17 |
| | SPMS | 0,83 | 0,79 | 0,74 | 0,65 | 0,58 | 0,50 | 0,41 | 0,30 | -0,04 | -0,21 | |

| Parametr | Wartość | | | | | | | | | | | Źródło | |
|--------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|---|---|---|------|
| | Postać MS | EDSS | | | | | | | | | | | |
| Rzut choroby | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Zmodyfikowane dane z badania RCT CONFIRM, DEFINE. | |
| | RRMS | 0,87 | 0,83 | 0,77 | 0,69 | 0,62 | 0,53 | 0,45 | 0,33 | - | - | | 0,18 |
| | SPMS | 0,82 | 0,78 | 0,73 | 0,64 | 0,57 | 0,49 | 0,40 | 0,29 | - | - | | 0,22 |

5) W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe koszty wprowadzone do modelu analizy ekonomicznej dla wszystkich leków, zarówno technologii ocenianej jak i komparatorów. Roczny koszt terapii lekami oszacowano na podstawie kosztów jednostki leku oraz zapotrzebowania na dany lek.

Tabela 20. Kluczowe dane kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy

| Parametr | Wartość | Źródło | | | | | | | | | |
|--|-----------------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---|
| Roczne koszty leczenia immunomodulującego [zł] | | | | | | | | | | | |
| Tecfidera | | Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy | | | | | | | | | |
| Rebif 44 | 55 078,09 | Koszt nabycia substancji czynnych wyznaczony na podstawie ceny hurtowej brutto wg Wykazu LRSSPZ* | | | | | | | | | |
| Avonex | 46596,77 | | | | | | | | | | |
| Betaferon | 39086,0113 | | | | | | | | | | |
| Extavia | 36587,0925 | | | | | | | | | | |
| Copaxone | 51774,1875 | | | | | | | | | | |
| Tysabri | 87218,9606 | | | | | | | | | | |
| Gilenya | 100589,85 | | | | | | | | | | |
| Koszty podania leku w ramach PL [zł] | | | | | | | | | | | |
| przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu 5.08.07.0000004** | 2^x52=104 | Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r. w zakresie programy zdrowotne (lekowe) | | | | | | | | | |
| hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu 5.08.07.0000003*** | 9^52=468 | | | | | | | | | | |
| Monitorowanie leczenia w PL [zł] | | | | | | | | | | | |
| Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozlanego 5.08.08.0000036 | 1 248 | Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r. w zakresie programy zdrowotne (lekowe) | | | | | | | | | |
| Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu 5.08.08.0000053 | 1 248 | | | | | | | | | | |
| Koszty niepełnosprawności w zależności od EDSS [zł] | | | | | | | | | | | |
| Persp. | EDSS | | | | | | | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| | NFZ | 467 | 1 352 | 2 237 | 3 122 | 4 007 | 4 892 | 5 777 | 6 662 | 7 547 | 8 432 |
| wspólna | 1 213 | 8 705 | 16 196 | 23 687 | 31 178 | 38 669 | 46 160 | 53 651 | 61 143 | 68 634 | |
| Źródło: Na podstawie Orlewska 2007 oraz Analizy kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej Na zlecenie Ministra Zdrowia. Warszawa, marzec 2007 | | | | | | | | | | | |
| Koszty leczenia rzutów choroby [zł] | | | | | | | | | | | |
| Leczenie ambulatoryjne (rzuty o przebiegu od łagodnego do umiarkowanego, około 42%), W11 świadczenie specjalistyczne 1-go typu (poradnia neurologiczna) | 3,5^x8,94=31,29 | | | | | | | | | | Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 roku |
| Leczenie JGP(choroby demielinizacyjne) A36 (rozpoznanie główne G35 – stwardnienie rozsiane) | 70^x52**=3 640 | | | | | | | | | | Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 4 lutego 2014 roku |

* zgodnie z aktualnym WLR cena hurtowa leku Rebif uległa zmianie, dlatego też Agencja skorygowała koszty rocznej terapii wprowadzone do modelu; ^ wycena za 1 punkt=52 zł ** W analizie założono, że podanie fumaranu dimetylu, interferonów i octanu glatirameru będzie wykonywane samodzielnie przez pacjenta. Tym samym lekiem tym przypisano koszt związany z wydaniem zapasu leku na okres 1 miesiąca - koszt wizyty ambulatoryjnej; ***koszty podania uwzględnione w przypadku podania fingolimodu-pierwsze zastosowanie leku wymaga obserwacji w kierunku możliwości wystąpienia bradykardii oraz w przypadku natalizumabu, który jest podawany dożylnie.

Analiza wrażliwości

W celu oceny parametrów, które według wnioskodawcy mogą mieć wpływ na wynik analizy podstawowej przeprowadzono deterministyczną oraz propablistyczną analizę wrażliwości.

W deterministycznej analizie wrażliwości testowano wpływ:

✓ zmiany stopy dyskontowej dla kosztów jak i efektów zdrowotnych (5%zarówno dla kosztów jak i efektów, brak dyskontowania, 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

- ✓ alternatywnych wartości dla kosztów niepełnosprawności (EDSS), Koszt leczenia rzutu choroby oraz działań niepożądanych,
- ✓ alternatywnych użyteczności dla EDSS,
- ✓ częstości występowania rzutów,
- ✓ ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- ✓ zmiany odsetka zaprzestających leczenia,
- ✓ zmiany wartości prawdopodobieństw przejść między RRMS do SPMS oraz między EDSS dla pacjentów z RRMS i SPMS.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1000 iteracji dla alternatywnych rozkładów cech dla każdego z poniższych parametrów zmiennych w modelu:

- ✓ kosztu przebywania w danym stanie niepełnosprawności EDSS, koszt leczenia rzutu oraz działań niepożądanych,
- ✓ wartości użyteczności dla EDSS,
- ✓ skuteczności leczenia ocenianą technologią oraz komparatorami,
- ✓ częstości występowania rzutów bez leczenia,
- ✓ ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- ✓ odsetka chorych przerywających leczenie,
- ✓ prawdopodobieństw przejść pomiędzy RRMS a SPMS,
- ✓ prawdopodobieństw przejść między stanami EDSS dla pacjentów z RRMS i SPMS.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- ✓ Brak danych odnośnie rzeczywistego rozkładu wartości EDSS w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia we wnioskowanych PL, stąd przyjęta przez wnioskodawcę podejście polegające na uwzględnieniu w modelu analizy ekonomicznej danych dla wartości EDSS z badań RCT dla fumaranu dimetylu.
- ✓ *„W modelu uwzględniono tylko działania niepożądane, które zaobserwowano w badaniach fumaranu dimetylu – podejście konserwatywne. Częstość działań niepożądanych nie zmieniała się w kolejnych latach terapii. Wydaje się to być małym ograniczeniem z uwagi, że obserwowany w badaniach spadek jakości życia był względnie stały w kolejnych latach terapii. W modelu częstość działań niepożądanych została wykorzystana do oszacowania dekrementu użyteczności towarzyszącego terapii”.*
- ✓ W modelu, tam, gdzie zachodziła taka konieczność zastosowano ekstrapolacje danych z wykorzystaniem metody regresji liniowej.
- ✓ Odsetki pacjentów kwalifikowanych do kolejnej linii leczenia (natalizumabem oraz fingolimodem) ustalono na podstawie danych sprzedażowych dostarczonych przez wnioskodawcę.
- ✓ *„Założono, że skuteczność leczenia natalizumabem i fingolimodem jest taka sama w I i II linii ze względu na brak badań, w których oceniano skuteczność tych leków w II linii leczenia. Fingolimod i natalizumab stosowane w II linii leczenia uzyskały pozytywną rekomendację AOTM. Tym samym można uznać, że skuteczność tych leków w II linii jest zbliżona do skuteczności w populacji pacjentów niestosujących wcześniej I linii leczenia”.*

Ograniczenia wg AOTM

- ✓ Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku wszystkich obranych dla fumaranu dimetylu komparatorów obecnie funkcjonują mechanizmy podziały ryzyka, które wpływają na obniżenie kosztów terapii, dlatego też różnica kosztów pomiędzy fumaranem dimetylu a wybranym komparatorem może być mniejsza od tej wynikającej z modelu wnioskodawcy, co dodatkowo przekłada się na końcowy wynik analizy w postaci wartości ICUR.
- ✓ Modelowane efekty zdrowotne (roczna liczba rzutów oraz progresja do wyższej wartości EDSS) oparto o dane z badań o ok. 2 letnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę 40 letni horyzont analizy (praktycznie równoznaczny z dożywotnim) ekstrapolacja wyników z krótkiego okresu obserwacji może mieć istotne wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników.
- ✓ W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonych przez wnioskodawcę zasadnym wydaje się przeprowadzenie testowania zmiany wieku pacjentów przystępujących do leczenia immunomodulującego. W odnalezionych, a także skomentowanych przez wnioskodawcę dokumentach oceny HTA (patrz pkt 4.4 Ocena modelu wnioskodawca) średni wiek pacjentów przystępujących do terapii był nieco niższy i wynosił ok 30 lat.

✓ Koszty niepełnosprawności w zależności od EDSS uwzględnione w modelu wnioskodawcy zostały obliczone poza arkuszem Excel modelu analizy ekonomicznej. Wnioskodawca co prawda przedstawił źródła danych wyjściowych oraz ogólny opis przeprowadzonych obliczeń, jednakże algorytm oraz poprawność obliczeń nie mogła zostać w pełni zweryfikowana.

Podobne okoliczności dotyczą przedstawionych przez wnioskodawcę założeń podziału rynku leków stosowanych w II linii leczenia (natalizumab, fingolimod). Autorzy analizy powołują się na dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny (założenia sprzedażowe wnioskodawcy) odnośnie podziału rynku leków dla kolejnej linii leczenia RRMS.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|--|--------------------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | Brak uwag |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | Brak uwag |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | TAK | Brak uwag |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Brak uwag |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Brak uwag |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Brak uwag |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | W niniejszej ocenie wykorzystano analizę kosztów użyteczności, co jest w pełni uzasadnione biorąc pod uwagę, iż oceniana technologia lekowa stanowi terapię innowacyjną zarejestrowaną centralnie przez EMA na początku bieżącego roku. |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | W analizie wnioskodawcy uwzględniono 2 perspektywy: płatnika publicznego oraz wnioskodawcy. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Brak uwag |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK | Brak uwag |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | TAK | Analizę przeprowadzono w 40 letnim horyzoncie czasowym. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | Brak uwag |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | Brak uwag |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | Brak uwag |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Brak uwag |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? | TAK | Brak uwag |

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidacja modelu (wnioskodawca):

Według deklaracji wnioskodawcy przeprowadzono wewnętrzną i zewnętrzną walidację modelu uzupełnioną o analizę konwergencji. Walidacja wewnętrzna modelu polegała na wprowadzeniu zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna wnioskodawcy nie wykazała błędów.

W ramach walidacji zewnętrznej sprawdzono zgodność wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z opisem zamieszczonym w raporcie wnioskodawcy autorzy analizy przeprowadzili porównanie rozkładu chorych z daną wartością EDSS oszacowanej w modelu z wynikami badania¹¹ fumaranu dimetylu w 1 i 2 roku przy założeniu braku II linii terapii. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wynikiem modelowania a danymi z badań. Należy podkreślić, iż walidację przeprowadzono wyłącznie dla charakterystyki danych pacjentów przyjmujących fumaran dimetylu lub placebo.

Drugim parametrem podlegającym walidacji była zmiana prawdopodobieństwa zgonu w czasie. Walidacja polegała na porównaniu danych z rejestru chorych na SM z obszaru Kolumbii Brytyjskiej (*Kingwell 2011*). Według wnioskodawcy „porównanie wyników uzyskiwanych w modelu z wynikami badania obserwacyjnego potwierdza dobre odwzorowanie dynamiki zmiany prawdopodobieństwa zgonu w czasie do około 20 lat od zdiagnozowania choroby. Znaczną rozbieżność oszacowań można zaobserwować po 30 roku od zdiagnozowania”.

Wnioskodawca opisuje, iż w ramach walidacji konwergencji autorzy modelu porównali wyniki zdrowotne uzyskane z wykorzystaniem pierwotnego modelu ekonomicznego dla natalizymabu (analiza ekonomiczna *Gani 2008*), który został min. wykorzystany w (dostosowanego do potrzeb analizy) w niniejszej ocenie). Po możliwe jak najbardziej dokładnym dopasowaniu parametrów obu modeli otrzymane wyniki QALY wg w ocenie wnioskodawcy wskazują na prawidłową konstrukcję modelu oraz powtarzalność wyników.

Wnioskodawca pisze ponadto, iż w ramach walidacji konwergencji porównał główne założenia modelu ekonomicznego oraz otrzymane wyniki z odnalezionymi dokumentami HTA lub decyzjami opartymi na ocenie HTA dotyczącymi analogicznego problemu decyzyjnego tj.:

- 1) ocena NICE 2014 pt. *Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis*,
- 2) decyzja refundacyjnej SMC 2014 dla leku Tecfidera 120 mg i Tecfidera 240 mg w leczeniu RRMS,
- 3) rekomendacja CADTH 2013 dotyczącymi zasadności refundacji leku Tecfidera w RRMS.

W każdym wariantcie walidacji konwergencji *de facto* porównywano pierwotnie stworzony model podlegający mniejszym lub większym adaptacjom w celu dostosowania do ocenianego problemu decyzyjnego.

Niestety wnioskodawca nie rozgraniczył w przejrzysty sposób w jakim stopniu walidacja konwergencji została przeprowadzona przez pierwotnych autorów modelu, a kiedy przeprowadzono ją na potrzeby przedłożonej do oceny analizy ekonomicznej.

Komentarz AOTM: Należy podkreślić, iż wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej, zewnętrznej oraz konwergencji. Jedynie walidacja konwergencji w zakresie porównania z opublikowanymi dokumentami HTA została opisana w sposób umożliwiający weryfikację przez analityków Agencji.

Walidacja modelu (AOTM):

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

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

Wykonana kontrolna walidacja konwergencji wykazała zbliżoną strukturę modelu z modelami wykorzystanymi w trakcie innych ocen HTA leku Tecfidera [patrz walidacja modelu: (wnioskodawca)].

W większości odnalezionych analiz w modelowaniu rozważano kilkudziesięcioletni lub dożywni horyzont czasowy z rocznymi cyklami. Stwierdzono różnice w zakresie otrzymywanych wartości dla kosztów całkowitych analizowanych terapii. Wartości otrzymywane w analizie wnioskodawcy są niższe od wartości

¹¹ Wnioskodawca w treści raportu nie podaje jakie badanie zostało uwzględnione (przyj. analityka)

uzyskiwanych w odnalezionych analizach ekonomicznych. Różnice pomiędzy wynikami mogą być spowodowane odmiennymi sposobami refundacji leków immunomodulujących finansowanych w poszczególnych państwach w leczeniu SM (inne koszty jednostkowe poszczególnych substancji). Należy jednak zauważyć, że pomimo uzyskania różnych wyników w odnalezionych analizach, całkowite koszty dla różnych leków immunomodulujących, obliczonych w obrębie jednej analizy, były do siebie zbliżone.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

W poniżej zestawionych wynikach przedstawiono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ+pacjent). Dodatkowe oszacowania wykonane z perspektywy społecznej w ramach deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w analizie ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę. W przedstawionych poniżej wynikach analizy uwzględniono wariant analizy obejmujący zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jak i wariant bez mechanizmu podziału ryzyka.

W związku ze zmianami na Wykazie leków refundowanych obowiązującym od 1 listopada 2014 roku i obniżeniem ceny jednego z komparatorów – Rebif (interferon beta-1a w dawce 44 µg), dokonano korekty obliczeń i uwzględniono aktualny koszt leczenia z zastosowaniem ww. technologii. W przeprowadzonych oszacowaniach alternatywnych uwzględniono koszt leczenia z zastosowaniem Rebif na poziomie 55 078,09 PLN (oszacowania wnioskodawcy uwzględniają koszt na poziomie 56 202,16 PLN). Przyjęta przez Agencję wartość jest zgodna ze stanem faktycznym i aktualnymi oszacowaniami wnioskodawcy przedstawionymi w analizie wpływu na budżet. W dalszej części niniejszego opracowania, wyniki uwzględniające nowy, niższy koszt terapii z zastosowaniem Rebif (interferon beta-1a s.c.) – zgodny z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 22 października 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków [DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.71], przedstawiono w nawiasach.

Dodatkowo przeprowadzono korektę analizy progowej wnioskodawcy i uwzględniono aktualnie obowiązującą wartość progę opłacalności kosztowej – 119 577 PLN/QALY.

Należy jednocześnie podkreślić, że oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę były wykonane z uwzględnieniem stanu refundacji komparatorów oraz progę opłacalności kosztowej aktualnych na dzień złożenia wniosku refundacyjnego i tym samym AOTM nie zgłasza uwag do założeń dotyczących skorygowanych wartości. Przeprowadzone korekty miały jedynie na celu przedstawienie danych aktualnych na dzień zakończenia prac nad analizą weryfikacyjną Agencji.

W odpowiedzi na wezwanie Ministra Zdrowia do uzupełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przekazał zmodyfikowaną wersję analizy ekonomicznej. Wyniki przedmiotowej analizy zamieszczone na wydruku przekazanym do AOTM wraz z wnioskiem o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku dotyczyły 5-letniego horyzontu czasowego, natomiast załączony model w wersji elektronicznej dostępny był w dwóch wariantach – dla 5-letniego oraz dożywotniego horyzontu czasowego. Zgodnie z obecnym stanem refundacji brak jest ograniczeń czasowych dla finansowania leków immunomodulujących stosowanych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego w przebiegu stwardnienia rozsianego. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej analizowano jedynie opłacalność kosztową fumaranu dimetylu (Tecfidera) w 40-letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym. Dla analizowanego w AWA horyzontu czasowego wydruk analizy ekonomicznej wnioskodawcy ograniczał się jedynie do wyszczególnienia w ramach analizy wrażliwości wartości ICUR, QALY oraz kategorii kosztów (kosztów leku, kosztów podania, kosztów EDSS oraz kosztów leczenia II linii) dla wnioskowanej technologii w porównaniu z innymi lekami immunomodulującymi (Avonex, Rebif, Extavia, Betaferon, Copaxone). Pozostałe wartości przedstawione w AWA, odnoszące się do cen progowych jak i wyniki deterministycznej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości zostały zaczerpnięte wprost z załączonego modelu farmakoekonomicznego dla dożywotniego horyzontu czasowego, który był udostępniony w wersji elektronicznej i zaimplementowany w programie Microsoft Excel.

Mając na uwadze art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji oraz treść analiz dostarczonych przez wnioskodawcę wraz z wnioskiem refundacyjnym, stwierdzono że analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące przewagi wnioskowanej technologii w odniesieniu do punktu końcowego ARR (ang. *annual relapse rate*) – wskaźnik rocznej częstości rzutów, nad technologią alternatywną (octanem glatirameru), dotychczas refundowaną w danym wskazaniu. W związku z powyższym zapisy tegoż artykułu odnoszące się do skalkulowania urzędowej ceny zbytu, w taki sposób aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanych ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów uzyskania nie znajduje w tym przypadku zastosowania.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zastosowanie leczenia fumaranem dimetylu (Tecfidera) wiąże się z uzyskaniem 6,947 QALY względem braku leczenia immunomodulującego. Różnica w wartości QALY pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami znajduje się w zakresie od 0,195 dla Rebif (interferon beta-1a) do 0,511 dla Betaferon oraz Extavia (interferony beta-1b). Szczegółowe dane na temat wartości QALY dla fumaranu dimetylu i uwzględnionych przez wnioskodawcę komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Tecfidera (fumaranu dimetylu) z innymi lekami immunomodulującymi w 40-letnim horyzoncie czasowym

| Efekty zdrowotne | Tecfidera (fumaranu dimetylu) | Avonex (interferon beta-1a) | Rebif 44* (interferon beta-1a) | Betaferon (interferon beta-1b) | Extavia (interferon beta-1b) | Copaxone (octan glatirameru) |
|--|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY] | 6,947 | 6,698 | 6,752 | 6,436 | 6,436 | 6,529 |
| Różnica wyników zdrowotnych [QALY] | nie dotyczy | 0,249 | 0,195 | 0,511 | 0,511 | 0,418 |

* Ze względu na marginalny udział w rynku preparatu Rebif 22 µg nie został on uwzględniony w analizie wnioskodawcy.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedłożonej przez wnioskodawcę wskazują, iż całkowity koszt leczenia fumaranem dimetylu (Tecfidera) w porównaniu do innych terapii z zastosowaniem leków immunomodulujących kształtują się następująco (koszty przedstawione w nawiasach uwzględniają korektę kosztu Rebif zgodnie z aktualnie obowiązującym Wykazem leków refundowanych):

- z perspektywy NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS koszt ten jest wyższy, a jego różnica waha się w zakresie od ok. [redacted] PLN dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do ok. [redacted] PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b);
 - z uwzględnieniem RSS koszt leczenia fumaranem dimetylu również jest wyższy, a jego różnica waha się od ok. [redacted] PLN dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do ok. [redacted] PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b);
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent):
 - bez uwzględnienia RSS koszt leczenia fumaranem dimetylu jest wyższy o ok. [redacted] PLN dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do ok. [redacted] PLN w porównaniu z Extavia (interferon beta-1b);
 - z uwzględnieniem RSS, podobnie, koszt ten jest wyższy, a różnica waha się od ok. [redacted] PLN dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do ok. [redacted] PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b).

Wartość współczynnika ICUR oszacowana w wariancie podstawowym z perspektywy NFZ wynosi:

- bez uwzględnienia RSS od 197 941,97 PLN/QALYG dla porównania z Copaxone (octan glatirameru) do 363 759,02 PLN/QALYG dla porównania z Avonex (interferon beta-1a) oraz
- z uwzględnieniem RSS od 39 927,84 (57 312,50) PLN/QALYG dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do 167 101,09 PLN/QALYG dla porównania z Extavia (interferon beta-1b).

Wartość współczynnika ICUR oszacowana w wariancie podstawowym z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wynosi:

- bez uwzględnienia RSS od 159 363,59 PLN/QALYG dla porównania z Avonex (interferon beta-1a) do 335 820,70 PLN/QALYG dla porównania z Copaxone (octan glatirameru) oraz
- z uwzględnieniem RSS od 10 268,11 (27 652,77) PLN/QALYG dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do 132 075,00 PLN/QALYG dla porównania z Extavia (interferon beta-1b).

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla 40-letniego (dożywotnego) horyzontu czasowego przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości w nawiasie uwzględniają korektę kosztu Rebif zgodnie z Wykazem leków refundowanych na dzień 1 listopada 2014 roku.

Tabela 23. Zestawienie kosztów dla porównania Tecfidera (fumaranu dimetylu) z technologiami alternatywnymi (inne leki immunomodulujące) w 40-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS

| Kategoria kosztów | Tecfidera (fumaranu dimetylu) [PLN] | Avonex (interferon beta-1a) [PLN] | Rebif 44** [^] (interferon beta-1a) [PLN] | Betaferon (interferon beta-1b) [PLN] | Extavia (interferon beta-1b) [PLN] | Copaxone (octan glatirameru) [PLN] |
|--|---|---|--|--|--|--|
| Perspektywa NFZ | | | | | | |
| Koszty leku bez RSS | | 156 739,05 | 169 339,38 (165 952,51) | 150 811,01 | 141 169,08 | 184 415,10 |
| Koszty leku z RSS | | 156 739,05 | 169 339,38 (165 952,51) | 150 811,01 | 141 169,08 | 184 415,10 |
| Koszty podania ** | 8 839,48 | 8 453,71 | 7 565,42 | 9 674,81 | 9 674,81 | 8 995,69 |
| Koszty EDSS ** | 101 273,97 | 106 066,34 | 104 263,97 | 105 076,09 | 105 076,09 | 104 656,63 |
| Koszt II linii ** | 147 734,22 | 147 347,39 | 164 828,08 | 112 580,00 | 112 580,00 | 128 280,76 |
| Koszty łączne bez RSS | | 418 606,50 | 445 996,86 (442 609,99) | 378 141,91 | 368 499,98 | 426 348,18 |
| Koszty łączne z RSS | | 418 606,50 | 445 996,86 (442 609,99) | 378 141,91 | 368 499,98 | 426 348,18 |
| Różnica kosztów bez RSS [PLN] | nie dotyczy | | | | | |
| Różnica kosztów z RSS [PLN] | nie dotyczy | | | | | |
| ICUR bez RSS [PLN/QALYG] | nie dotyczy | 363 759,02 | 323 589,17 (340 973,83) | 256 496,96 | 275 390,72 | 197 941,97 |
| ICUR z RSS [PLN/QALYG] | nie dotyczy | 141 466,49 | 39 927,84 (57 312,50) | 148 207,34 | 167 101,09 | 65 655,16 |
| Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) | | | | | | |
| Koszty leku bez RSS | | 156 739,05 | 169 339,38 (165 952,51) | 150 811,01 | 141 169,08 | 184 415,10 |
| Koszty leku z RSS | | 156 739,05 | 169 339,38 (165 952,51) | 150 811,01 | 141 169,08 | 184 415,10 |
| Koszty podania ** | 8 842,95 | 8 460,73 | 7 571,42 | 9 680,12 | 9 680,12 | 8 999,26 |
| Koszty EDSS ** | 578 093,09 | 589 827,49 | 586 858,60 | 599 768,53 | 599 768,53 | 597 592,03 |
| Koszt II linii ** | 147 736,42 | 147 349,59 | 164 830,53 | 112 581,68 | 112 581,68 | 128 282,67 |
| Koszty łączne bez RSS | | 902 376,86 | 928 599,94 (925 213,07) | 872 841,34 | 863 199,41 | 919 289,06 |
| Koszty łączne z RSS | | 902 376,86 | 928 599,94 (925 213,07) | 872 841,34 | 863 199,41 | 919 289,06 |
| Różnica kosztów bez RSS [PLN] | nie dotyczy | | | | | |
| Różnica kosztów z RSS [PLN] | nie dotyczy | | | | | |
| ICUR bez RSS [PLN/QALYG] | nie dotyczy | 335 820,70 | 293 929,44 (311 314,09) | 221 470,86 | 240 364,62 | 159 363,59 |
| ICUR z RSS [PLN/QALYG] | nie dotyczy | 113 528,17 | 10 268,11 | 113 181,24 | 132 075,00 | 27 076,79 |

| Kategoria kosztów | Tecfidera (fumaranu dimetylu) [PLN] | Avonex (interferon beta-1a) [PLN] | Rebif 44* [^] (interferon beta-1a) [PLN] | Betaferon (interferon beta-1b) [PLN] | Extavia (interferon beta-1b) [PLN] | Copaxone (octan glatirameru) [PLN] |
|-------------------|---|---|---|--|--|--|
| | | | (27 652,77) | | | |

RSS (ang. *risk sharing scheme*) instrument podziału ryzyka; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) Rozszerzona Skala Niepełnosprawności Ruchowej Kurtzkego; jw. – jak wyżej; ICUR (ang. *incremental cost-utility ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności; QALY (ang. *quality-adjusted life-years*) – lata życia skorygowane o jakość

* Ze względu na marginalny udział w rynku preparatu Rebif 22 nie został on uwzględniony w analizie wnioskodawcy. Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 listopada 2014 roku produkt ten nie jest refundowany ze środków publicznych

[^] Wartości przedstawione w nawiasach stanowią oszacowania alternatywne AOTM uwzględniające aktualną cenę produktu leczniczego Rebif 44µg, zgodną z aktualnie obowiązującym Wykazem leków refundowanych na dzień 1 listopada 2014 roku.

** Koszty pozostają bez zmian niezależnie od RSS dla wnioskowanej technologii.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz przy uwzględnieniu aktualnego progu opłacalności kosztowej wynoszącego 119 577 PLN/QALYG cena progowa zbytu netto dla produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) jest taka sama dla wariantu z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS i wynosi dla:

- produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) 56 kaps. x 240 mg
 - z perspektywy NFZ od ████████ PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do ████████ PLN Copaxone (octan glatirameru)
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) od ████████ PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do ████████ PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru), natomiast dla
- produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) 14 kaps. x 120 mg
 - z perspektywy NFZ od ████████ PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do ████████ PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru) oraz
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) od ████████ PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do ████████ PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru).

Szczegółowe oszacowania progowych cen zbytu netto wnioskowanych technologii medycznych dla porównania ze wszystkimi komparatorami uwzględnionymi w analizie ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę przedstawiono w tabeli poniżej. W zestawieniu uwzględniono dodatkowo oszacowania progowej ceny zbytu netto przedstawione przez wnioskodawcę, oparte na wartości progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG i zaczerpnięte bezpośrednio z modelu w wersji elektronicznej dla 40-letniego horyzontu czasowego.

Tabela 24. Wyniki analizy progowej dla Tecfidera (fumaran dimetylu) w porównaniu z innymi lekami immunomodulującymi w 40-letnim horyzoncie czasowym (zaimplementowanie RSS nie wpływa na wartość ceny progowej zbytu netto)

| Cena progowa Tecfidera | vs Avonex (interferon beta-1a) | vs Rebif 44 [^] (interferon beta-1a) | vs Betaferon (interferon beta-1b) | vs Extavia (interferon beta-1b) | vs Copaxone (octan glatirameru) |
|--|-----------------------------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Perspektywa NFZ | | | | | |
| Tecfidera 56 kaps. x 240 mg | | | | | |
| Oszacowania wnioskodawcy (próg opłacalności 111 381 PLN/QALYG) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Oszacowania AOTM (próg opłacalności 119 577 PLN/QALYG) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Tecfidera 14 kaps. x 120 mg* | | | | | |
| Oszacowania wnioskodawcy (próg opłacalności 111 381 PLN/QALYG) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Oszacowania AOTM | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

| Cena progowa Tecfidera | vs Avonex (interferon beta-1a) | vs Rebiff 44 [^] (interferon beta-1a) | vs Betaferon (interferon beta-1b) | vs Extavia (interferon beta-1b) | vs Copaxone (octan glatirameru) |
|---|-----------------------------------|---|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| (próg opłacalności 119 577 PLN/QALYG) | | | | | |
| Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) | | | | | |
| Tecfidera 56 kaps. x 240 mg | | | | | |
| Oszacowania wnioskodawcy (próg opłacalności 111 381 PLN/QALYG) | | | | | |
| Oszacowania AOTM (próg opłacalności 119 577 PLN/QALYG) | | | | | |
| Tecfidera 14 kaps. x 120 mg* | | | | | |
| Oszacowania wnioskodawcy (próg opłacalności 111 381 PLN/QALYG) | | | | | |
| Oszacowania AOTM (próg opłacalności 119 577 PLN/QALYG) | | | | | |

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

* Cena progowa Tecfidera (fumaranu dimetylu) 14 kaps. x 120mg została oszacowana przy założeniu, że mniejsze wnioskowane opakowanie zawiera 1/8 zawartości dużego opakowania, a oszacowana cena progowa zbytu netto jest wynikiem przeprowadzonego dzielenia.

[^] Wartości przedstawione w nawiasach stanowią oszacowania alternatywne AOTM uwzględniające aktualną cenę produktu leczniczego Rebiff 44µg, zgodną z Wykazem leków refundowanych na dzień 1 listopada 2014 roku.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości udostępnionej w druku (5-letni horyzont czasowy) Wnioskodawca przeanalizował wpływ poniższych zmian na wyniki analizy podstawowej (dokładny zakres zmian opisano w ramach komentarza Agencji do założeń przyjętych przez wnioskodawcę):

- perspektywa społeczna;
- czas leczenia bez ograniczenia do 5 lat;
- horyzont analizy 20 lat;
- zmiana zestawu użyteczności dla EDSS (dane ankieto dla populacji brytyjskiej);
- brak uwzględnienia działań niepożądanych;
- ujednoczony odsetek pacjentów zaprzestających leczenie dla interwencji wnioskowanej i komparatorów;
- alternatywną strukturę udziału leków w II linii leczenia stwardnienia rozlanego;
- alternatywne koszty EDSS;
- alternatywne koszty rzutu.

W ramach niniejszego dokumentu analizowano jedynie efektywność kosztową fumaranu dimetylu (Tecfidera) w 40-letnim horyzoncie czasowym. W związku z powyższym oraz mając na uwadze brak tych danych w opisie wyników przekazanych w druku, wyniki zaczerpnięto bezpośrednio z modelu elektronicznego dla 40-letniego horyzontu czasowego. Konsekwentnie, w przeprowadzonej analizie weryfikacyjnej Agencji nie zamieszczono wyników oszacowań przeprowadzonych z perspektyw społecznej, które dostępne są w analizie wrażliwości dostarczonej przez wnioskodawcę. W związku z nieuwzględnieniem aspektów związanych z perspektywą społeczną w niniejszym dokumencie nie przedstawiono również oszacowań uwzględniających zmianę kosztu EDSS.

W związku z brakiem analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 40-letniego horyzontu czasowego w wersji wydrukowanej analizy ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę, wyniki tejże analizy w horyzoncie czasowym będącym przedmiotem oceny AOTM przedstawiono w aneksie.

Testowane zmiany ww. parametrów nie generowały zmian w progowej cenie zbytu netto, które mogłyby wpływać na końcowe wnioskowanie. Poniżej wyszczególniono jedynie takie zmiany wyników dla parametru ICUR, które wpływają na zmianę wnioskania w sprawie opłacalności kosztowej Tecfidera:

- dla porównania Tecfidera z Avonex, Betaferon oraz Extavia w perspektywie NFZ z uwzględnieniem RSS przy zastosowaniu stopy dyskontowej 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, w przeciwieństwie do analizy podstawowej, wartość współczynnika ICUR była poniżej progu opłacalności kosztowej (119 577 PLN/QALYG);
- dla porównania Tecfidera z Avonex i Betaferon w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem RSS przy zastosowaniu stopy dyskontowej 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych, horyzontu czasowego 20 lat oraz przy rezygnacji z uwzględniania działań niepożądanych, w przeciwieństwie do analizy podstawowej, wartość współczynnika ICUR przekraczała próg opłacalności kosztowej (119 577 PLN/QALYG);
- dla porównania Tecfidera z Extavia w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) z uwzględnieniem RSS przy zastosowaniu stopy dyskontowej 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz 5% do kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, w przeciwieństwie do analizy podstawowej, wartość ICUR była poniżej progu opłacalności kosztowej (119 577 PLN/QALYG);
- dla porównania Tecfidera z Copaxone w perspektywie NFZ bez uwzględnienia RSS oraz w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) bez RSS przy uwzględnieniu stopy dyskontowej 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych, w przeciwieństwie do analizy podstawowej wartość ICUR była poniżej wartości progu opłacalności kosztowej (119 577 PLN/QALYG).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, które wskazują na pewien stopień odchylenia w wartościach współczynnika ICUR wynoszący od ok. 18% do 37% w zależności od wybranego komparatora dla fumaranu dimetylu, przyjętej perspektywy analitycznej oraz uwzględnienia mechanizmów RSS dla produktu Tecfidera. Wyniki tej analizy zostały zweryfikowane przez analityków Agencji, natomiast jej szczegółowy opis znajduje się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (rozdział 3.2.2 *Analiza probabilistyczna*).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W toku prac nad analizą weryfikacyjną Agencji dokonano oceny poprawności założeń oraz danych wejściowych przyjętych przez wnioskodawcę. Mając na uwadze zmiany jakie zaistniały od daty złożenia wniosku do zakończenia prac na analizą weryfikacyjną Agencji, na podstawie załączonego modelu oraz przy uwzględnieniu aktualnego Wykazu leków refundowanych na 1 listopada 2014 roku dokonano korekty kosztu stosowania jednego z komparatorów – Rebif (interferon beta-1a). Dodatkowo przeprowadzono korektę cen progowych uwzględniając 40-letni horyzont czasowy oraz obowiązujący próg opłacalności kosztowej wynoszący 119 577 PLN/QALYG. Mając na celu przedstawienie wyników możliwie najdokładniej odzwierciedlających sytuację refundacyjną w Polsce (brak ograniczeń czasowych do 5 lat dla leczenia immunomodulującego I linii w stwardnieniu rozsianym w ramach programu lekowego), przedstawione wartości uwzględniają 40-letni horyzont czasowy, w przeciwieństwie do 5-letniego przedstawionego w wydrukach dostarczonych przez wnioskodawcę. W związku z brakiem tychże wyników w wydruku analizy ekonomicznej, dokonano ich ekstrakcji bezpośrednio z załączonego modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel. Wyniki przeprowadzonych korekt oraz uwzględniające 40-letni horyzont czasowy zostały przedstawione we wcześniejszych rozdziałach.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki oraz założenia przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki analizy są zgodne z modelem wnioskodawcy, wersją papierową analizy wpływu na budżet oraz z przyjętymi w niej założeniami.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), związanych z finansowaniem produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10 G35)”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią pełnoletni pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10 G35)”¹² do I linii terapii RRMS z wykorzystaniem fumaranu dimetylu.

Oszacowania wielkości populacji docelowej przedstawione przez autorów przedłożonej analizy oparto na danych odnośnie chorobowości dla SM w populacji ogólnej oraz prognozy IMS odnośnie liczby pacjentów leczonych w ramach programów lekowych dedykowanych chorym na SM (I linia oraz II linia po niepowodzeniu terapii interferonami-beta oraz octanem glatirameru lub w przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci SM). Zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę (Tab. 9 BIA wnioskodawcy) w kolejnych latach analizy będzie występował dalszy, w odniesieniu do lat 2006-2014, liniowy wzrost liczby chorych poddawanych terapii w ramach PL z oszacowanych ok. 8 tys. w 2015 r. do ok. 11 tys. w 2018 r.

Otrzymana wartość dla poszczególnych lat horyzontu analizy posłużyła wraz z prognozą IMS dotyczącą rozwoju rynku leków stosowanych w terapii SM stosowanych w PL, do oszacowania liczby pacjentów stosujących poszczególne leki, w tym preparat Tecfidera. Według wnioskodawcy objęcie finansowaniem preparatu Tecfidera nie wpłynie na wzrost prognozowanej wielkości populacji chorych leczonych w ramach PL, doprowadzi natomiast do zmiany w strukturze rynku leków modulujących przebieg MS, po 3 latach przejmując znaczną część rynku leków.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet przyjęto 4-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2015-2018, który według założeń wnioskodawcy stanowi okres, w którym powinna nastąpić stabilizacja rynku preparatów immunomodulujących stosowanych w przebiegu RRMS.

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy porównywano dwa scenariusze.

✓W scenariuszu aktualnym założono, że chorzy z SM będą leczeni preparatami zawierającymi INFB-1a i 1b oraz octan glatirameru, a w przypadku niepowodzenia tegoż leczenia otrzymają terapię z zastosowaniem fingolimodu lub natalizumabu.

✓W scenariuszu nowym chorzy przystępujący do leczenia w ramach PL, oprócz terapii interferonem beta-1a, interferonem beta-1b, octanem glatirameru w I linii mogą być leczeni fumaranem dimetylu. Do terapii mogą przystępować także pacjenci zmieniający leczenie na skutek częściowej nieskuteczności otrzymywanego leczenia lub chorzy, u których wystąpiły działania niepożądane wymagające zmiany leku. Jednocześnie wnioskodawca założył, iż w horyzoncie analizy będzie następował stopniowy wzrost udziałów fumaranu dimetylu w rynku leków modyfikujących przebieg MS. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym udziały w rynku dla wnioskowanego produktu leczniczego w latach 2015, 2016, 2017 oraz 2018 będzie wynosił odpowiednio [redacted] będzie [redacted] udziałów innych preparatów w stosunku do scenariusza istniejącego. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy [redacted] udziałów w rynku preparatów na SM [redacted] wystąpi [redacted]. Wprowadzenie do finansowania ocenianej technologii wg wnioskodawcy wpłynie [redacted], ale także produktów stosowanych jako kolejna linia terapii SM (fingolimodu oraz natalizumabu). Przyjęte przez wnioskodawcę założenia dla wariantu podstawowego scenariusza nowego przedstawiono w tabeli poniżej. Należy zwrócić uwagę, iż wnioskodawca w przedłożonej analizie ekonomicznej uwzględnił jedynie dane sprzedażowe dla preparatu Rebif w dawce 44 mcg. Założenie to oparto na danych NFZ na 2013 r., zgodnie z którymi nie zrefundowano wówczas żadnego opakowania leku Rebif w dawce 22 mcg (Komunikat NFZ dotyczący refundacji leków w okresie styczeń-grudzień 2013 r.).

¹² kryteria włączenia do terapii fumaranem dimetylu. W tekście wnioskowanego PL zdefiniowano odrębne kryteria włączenia dla terapii ocenianej, leczenia interferonem-beta oraz octanem glatirameru. Powyższe kryteria dla każdej substancji są zbieżne, z wyjątkiem minimalnego wieku warunkującego włączenie do terapii.

Tabela 25. Prognozowany podział rynku preparatów modyfikujących przebieg SM w sytuacji (na podstawie Tabeli 26 raportu wnioskodawcy)

| Preparat | Prognozowany udział (%) | | | |
|-----------|-------------------------|------|------|------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
| Tecfidera | | | | |
| Betaferon | | | | |
| Avonex | | | | |
| Rebif* | | | | |
| Copaxone | | | | |
| Extavia | | | | |
| Gilenya | | | | |
| Tysabri | | | | |
| Suma | | | | |

*Rebif tylko prezentacje zawierające 44 mcg substancji czynnej; zgodnie z danymi zamieszczonymi przez wnioskodawcę w arkuszu Excel BIA udział opakowań dla poszczególnych prezentacji preparatu Rebif 44 mcg/0,5 ml; 4 wkł. a 1,5 ml i Rebif 44 mcg/0,5 ml; 12 amp.-strz. a 0,5 ml wynosi odpowiednio 20,44% oraz 79,56%.

Uwaga analityka AOTM: Przedstawione przez wnioskodawcę prognozy rozwoju rynku leków, stosowanych w SM w Polsce, dla scenariusza istniejącego i nowego przedstawiono jedynie w formie papierowej analizy, zaś zaprezentowany opis jest niepełny i dotyczy głównie skutków związanych z wprowadzeniem preparatu Tecfidera do refundacji (zmiany udziałów w rynku). Nie podano natomiast opisu przyjętych założeń oraz metodyki wykonanych oszacowań zmian udziałów w rynku, w związku z czym w rezultacie nie było możliwe dokonanie ich weryfikacji.

W tekście raportu wnioskodawcy (rozdział 2.5 BIA wnioskodawcy) zamieszczono informacje, iż „*rozwój rynku leków na stwardnienie rozsiane w Polsce, oparto na prognozie marketingowej producenta Tecfidera*”. Wspomniane wyżej dane zostały przekazane drogą mailową przez wnioskodawcę autorom przedłożonej analizy wpływu na budżet. Wskazali oni, iż główne założenia powyższej prognozy to:

Dla scenariusza istniejącego:

- ✓ „*zaburzenie obserwowanej dotąd stabilności rynku wywołane wprowadzeniem refundacji 2. linii leczenia SM, w tym dwóch nowych substancji – fingolimodu oraz natalizumabu,*
- ✓ *stopniowy wzrost udziałów leków 2. linii leczenia, z niewielką przewagą fingolimodu (wcześniejsze wprowadzenie do refundacji),*

[Redacted]

Dla scenariusza nowego:

- ✓ „*udział Tecfidera będzie [Redacted] leków 1. linii terapii stwardnienia rozsianego),*

[Redacted]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Produkt leczniczy Tecfidera nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. W ramach przedłożonej analizy wpływu na system ochrony zdrowia. Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej (lek dostępny w ramach PL) z kategorią odpłatności dla pacjenta – bezpłatny. Wnioskodawca uzasadnił utworzenie odrębnej grupy limitowej zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt. 1 Ustawy o refundacji, powołując się na dodatkowy efekt zdrowotny (opóźnienie progresji niepełnosprawności w stwardnieniu rozsianym) oraz nową drogę podania wnioskowanego leku (pierwszy lek z 1. linii leczenia SM przeznaczony do podawania doustnego).

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy limit finansowania stanowić będzie opakowanie Tecfidera 14 kapsułek po 120 mg, tj. opakowanie leku stosowane podczas inicjacji leczenia.

Proponowana cena

Tabela 26. Wnioskowana cena produktu leczniczego Tecfidera

| Nazwa handlowa | CZN [zł] | | CHB [zł] | |
|---------------------------------|----------|-------|----------|-------|
| | bez RSS | z RSS | bez RSS | z RSS |
| Tecfidera 14 kapsułek po 120 mg | | | | |
| Tecfidera 56 kapsułek po 240 mg | | | | |

Wnioskodawca wraz w wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny przedłożył propozycję instrumentu podziału ryzyka, która szerzej przedstawiono w rozdziale 6. Uwagi do proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- ✓ koszt produktu leczniczego Tecfidera¹³
- ✓ koszty leków w PL (Rebif, Avonex, Betaferon, Extavia, Copaxone, Gilenya, Tysabri),
- ✓ koszty podania leków,
- ✓ koszty diagnostyki i monitorowania w PL,
- ✓ koszty leczenia rzutu choroby.

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Prawdopodobnie największym ograniczeniem niniejszej analizy jest oparcie jej na oficjalnych cenach leków na stwardnienie rozlane opublikowanych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia. W cenach oficjalnych nie ujmują się istniejących, ale poufnych, instrumentów podziału ryzyka, prowadzących do efektywnego obniżenia cen leków. Można spodziewać się, że po uwzględnieniu RSS, rzeczywiste wydatki płatnika publicznego na leki w ramach programów lekowych stwardnienia rozlanego są niższe niż oszacowane w niniejszej analizie opartej na cenach oficjalnych. Ze względu na poufność instrumentów podziału ryzyka, nie uwzględniano ich w analizie BIA. W analizie uwzględniono jednak instrumenty RSS proponowane przez producenta leku Tecfidera.

Drugim ograniczeniem analizy jest oparcie jej na prognozie rozwoju struktury rynku leków na stwardnienie rozlane przygotowanej przez podmiot odpowiedzialny. Rzeczywisty rozwój rynku może przebiegać nieco inaczej. Należy zwrócić uwagę, że prognoza podmiotu odpowiedzialnego oparta jest na racjonalnych, logicznych i uzasadnionych przesłankach. Obserwowane zmiany nie powinny różnić się w sposób istotny od przedstawionej prognozy. Hipotetyczne, alternatywne prognozy, byłyby dużo słabiej uzasadnione”.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK/? | Brak szczegółowego opisu założeń prognozy rozkładu udziałów w rynku pomiędzy leki stosowane w I linii leczenia SM – prognozy marketingowej wnioskodawcy. |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | Horyzont analizy wyznaczony prawidłowo. |
| 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 | Wnioskodawca przyjął właściwą wycenę świadczeń gwarantowanych związanych z leczeniem MS. Przyjęte ceny leków były aktualne na dzień złożenia wniosku. Zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych cena hurtowa brutto preparatu Rebif uległa obniżeniu odpowiednio: - Rebif 44 mcg/0,5 ml; 4 wkł. a 1,5 ml z 4 376,11 zł na 4 288,59 zł - Rebif 44 mcg/0,5 ml; 12 amp.-strz. a 0,5 ml z 4 291,06 zł na 4 205,24 zł. |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | NIE | Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia przyjętych założeń dotyczących zmian w rynku leków modyfikujących przebieg choroby. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami | TAK | Brak uwag |

¹³ **Komentarz analityka AOTM:** Na potrzeby analizy wnioskodawca założył konserwatywnie dawkowanie 240 mg 2 x dziennie przez cały rok, gdyż dawka 120 mg 2x dz. jest podawana jedynie przez pierwszych 7 dni terapii, oraz w szczególnych przypadkach wystąpienia ADR ze strony przewodu pokarmowego oraz uderzeń gorąca z zaczerwienieniem twarzy. Do oszacowań wykorzystano koszt za mg substancji czynnej opakowania zawierającego 56 kaps.),

| | | |
|---|-------------|--|
| dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | | |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | Nie dotyczy | Brak danych NFZ. Produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Brak uwag |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK | Brak uwag |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | TAK | Brak uwag |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | TAK | Brak uwag |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | TAK | Brak uwag |

Uwagi analityków AOTM:

W zakresie rozpowszechnienia ocenianej technologii w populacji docelowej, autorzy przedłożonej analizy posłużyli się prognozą marketingową dostarczoną przez wnioskodawcę drogą poczty elektronicznej, umieszczoną następnie w formie aneksu do analizy wpływu na budżet (aneks 7.1 przedstawiony w BIA wnioskodawcy). Ze względu na formę przedstawienia danych, dotyczących kalkulacji liczby nowych chorych oraz chorych włączanych do leczenia fumaranem dimetylu ich wiarygodność jest ograniczona, ze względu na brak możliwości weryfikacji danych źródłowych wykorzystanych w ww. prognozie. Szczególnie w przypadku cytowanego przez wnioskodawcę [redacted]. Wnioskodawca nie przedstawił bowiem [redacted]. Brak ww. dokumentów i danych cząstkowych nie pozwala na weryfikację danych i wpływa na ograniczenie ich wiarygodności. Wnioskodawca przedstawił w analizie jedynie podsumowanie wyników [redacted], które zostały wykorzystane przez wnioskodawcę w przedłożonej analizie.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71) obowiązujący na dzień 1 listopada br. uległa obniżeniu cena hurtowa brutto preparatu Rebif 44 mcg/0,5 ml; 4 wkł. a 1,5 ml z 4 376,11 zł na 4288,59 zł oraz Rebif 44 mcg/0,5 ml; 12 amp.-strz. a 0,5 ml z 4 291,06 zł na 4205,24 zł. Z uwagi na minimalny wpływ obniżenia ceny ww. preparatów na koszty związane z ich refundacją oraz wynik inkrementalny analizy (różnica rzędu ok. 1 tysiąca zł) w niniejszej AWA przedstawiono zweryfikowane wyniki zaprezentowane przez wnioskodawcę.

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

| Populacja | Roczna liczba pacjentów | | |
|---|--|-------|-------|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek | 40 000 – 60 000* | | |
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku** | populacja | 2013 | 2014 |
| | Pacjenci leczeni w ramach obecnie obowiązującego PL "leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10 G35)" | 6 053 | 6 697 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 0: brak finansowania fumaranu dimetylu ze środków publicznych | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku | 0: zgodnie z założeniami analizy wnioskodawcy fumaran dimetylu nie będzie dostępny dla pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego PL | | |

| Populacja (sc. istniejący) | Roczna liczba pacjentów | | | | |
|---|--------------------------------|------|------|------|------|
| | Wariant | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) | sc. minimalny | | | | |
| | sc. podstawowy (prawdopodobny) | | | | |
| | sc. maksymalny | | | | |

Komentarz analityka AOTM:

*dane wnioskodawcy ustalone na podstawie dwóch źródeł. Dolny przedział na podstawie informacji zawartych w Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie stwardnienia rozlanego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. Dane dla górnego przedziału przyjęto zgodnie z danymi zamieszczonymi w opisie Narodowego Programu Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozlanym na lata 2006-2008.

** w powyższej tabeli przedstawiona dane, które według deklaracji autorów analizy wpływu na budżet odpowiadają populacji docelowej we wniosku (Tabela 10 BIA wnioskodawcy). Należy zaznaczyć, iż wnioskodawca nie zamieścił stosownych wyjaśnień dla oszacowań rocznej wielkości populacji docelowej w horyzoncie analizy. Zamieszczone wartości otrzymano poprzez przemnożenie wielkości populacji pacjentów w programach lekowych dla chorych na SM skalkulowanej na podstawie danych IMS oraz odsetka chorych leczonych w I linii. Wnioskodawca nie zmieścił źródła/alorytmu oszacowań, które posłużyły do ustalenia ww. odsetka, założono natomiast, iż w kolejnych latach 2012 (94%) i 2013 (91,9%) odsetek ten maleje.

W związku z niepewnością oszacowań wielkości populacji zgodnej z wnioskiem przedstawionych przez wnioskodawcę w poniższej tabeli zamieszczono dane otrzymane od NFZ w związku z inną oceną zasadności refundowania leku w ramach PL: *Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10: G35)* (AWA nr AOTM-OT-4351-18/2014) ocenianego w lipcu bieżącego roku. Z uwagi na krótki odstęp czasowy między przeprowadzoną oceną a bieżąca, dane przedstawione przez płatnika publicznego należy uznać za aktualne. 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 rozlanego*. Należy mieć na uwadze, iż przekazane dane dotyczą okresu, kiedy obowiązywał 5-letni limit czasowy trwania terapii SM w ramach PL.

Tabela 29. Osoby leczone w ramach programu Leczenie stwardnienia rozlanego (G35) – dane NFZ

| 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 |

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

Łączna liczba osób w programie lekowym w latach 2012-2013 r. raportowana przez NFZ i oszacowana przez wnioskodawcę dla 2013 r jest odmienna. W związku z powyższym liczebność populacji w kolejnych latach analizy wpływu na budżet może być niedoszacowana z uwagi na zniesienie kryterium długości terapii do 5 lat, a także wprowadzenie korzystniejszych dla pacjenta (mniej restrykcyjnych) zapisów odnośnie kwalifikacji do terapii immunomodulującej w ramach PL. Trudno jest więc jednoznacznie określić wpływ tej zmiany na wyniki inkrementalne przedłożonej analizy.

W przedstawionych poniżej tabelach zamieszczono wyniki oszacowań analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawione przez wnioskodawcę dla scenariusza istniejącego oraz nowego w wariantach podstawowym oraz skrajnych. Przedstawione koszty podstawowe oraz inkrementalne oszacowano dla chorych leczonych w PL „*Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD10 G35)*”, w którym obecnie już są refundowane preparaty interferonu beta-1a oraz 1b, a także octan glatirameru w pierwszym rzucie leczenia modyfikującego przebieg choroby bez ograniczeń administracyjnych co do długości trwania terapii. W ramach tego właśnie PL w przypadku pozytywnej decyzji co do finansowania będzie odbywać się leczenie fumaranem dimetylu. Dodatkowo w BIA wnioskodawcy przedstawiono koszty leczenia dla kolejnej linii terapii z wykorzystaniem fingolimodu oraz natalizumabu.

W przypadku braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku, finansowanego w ramach wnioskowanego PL koszty ponoszone na refundacje leków w PL będą w kolejnych latach przyrastały od około 454 mln zł w pierwszym roku (2015 r.) do około 692 mln zł w 4 roku horyzontu analizy (2018 r.). Pozostałe koszty medyczne związane z realizacją PL też będą rosły, ze względu na zwiększającą populację docelową, ale nie będą one miały znaczącego udziału w kosztach całkowitych.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

| Kategoria kosztów | | 2015 [zł] | 2016 [zł] | 2017 [zł] | 2018 [zł] |
|--|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | | | |
| Leki PL | Tecfidera | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Betaferon | 115 026 066 | 118 022 634 | 116 203 102 | 116 475 610 |
| | Avonex | 70 055 260 | 83 394 703 | 93 920 447 | 107 885 592 |
| | Rebif | 57 079 937 | 64 993 701 | 70 800 616 | 77 825 880 |
| | Copaxone | 52 582 849 | 58 922 753 | 62 091 851 | 67 105 871 |
| | Extavia | 20 773 675 | 22 834 151 | 23 598 382 | 25 129 332 |
| | Gilenya | 68 375 448 | 102 476 714 | 139 896 742 | 169 378 822 |
| | Tysabri | 23 714 661 | 37 623 294 | 51 860 568 | 63 769 969 |
| | Łącznie | 407 607 895 | 488 267 951 | 558 371 709 | 627 571 076 |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | 10 759 510 | 12 648 527 | 14 189 014 | 15 747 302 |
| | Diagnostyka | 9 980 256 | 11 454 144 | 12 577 344 | 13 825 344 |
| Łącznie PL SM | | 428 347 661 | 512 370 622 | 585 138 067 | 657 143 722 |
| Leczenia szpitalnego rzutów SM | | 25 975 767 | 29 363 764 | 31 745 729 | 34 638 530 |
| Razem | | 454 323 428 | 541 734 386 | 616 883 796 | 691 782 251 |

W nowym scenariuszu koszty leczenia w ramach PL lekowych w latach 2015 – 2018 [] [] [] [] [] finansowaniem preparatu Tecfidera. Wydatki na refundację wnioskowanego produktu leczniczego będą [] w 2015 roku, [] n zł w 2018 roku. W horyzoncie analizy wydatki na refundację leczenia w ramach PL (w tym leków) dla stwardnienia rozsianego [] :

- ✓ w wariantcie nie uwzględniającym RSS dla leku Tecfidera, odpowiednio [] w pierwszym roku finansowania do [] w 4 roku finansowania
- ✓ w wariantcie uwzględniającym proponowany RSS dla preparatu Tecfidera, odpowiednio ok. [] w pierwszym roku do ok. [] w 4 roku.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy wariant prawdopodobny – z perspektywy NFZ

| Kategoria kosztów | | 2015 [zł] | 2016 [zł] | 2017 [zł] | 2018 [zł] |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| bez RSS | | | | | |
| Leki PL | Tecfidera | [] | [] | [] | [] |
| | Betaferon | 108 774 650 | 105 467 035 | 97 295 479 | 87 897 951 |
| | Avonex | 67 074 185 | 76 979 726 | 84 528 402 | 91 883 423 |
| | Rebif | 52 136 005 | 53 645 594 | 53 242 063 | 51 676 385 |
| | Copaxone | 50 098 619 | 51 319 817 | 50 612 685 | 48 752 128 |
| | Extavia | 19 895 915 | 20 483 576 | 20 279 860 | 19 454 967 |
| | Gilenya | 62 744 528 | 77 549 946 | 88 195 772 | 101 404 427 |
| | Tysabri | 21 622 191 | 28 817 842 | 32 522 729 | 37 682 254 |
| | Łącznie | [] | [] | [] | [] |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | 10 679 570 | 12 328 047 | 13 541 658 | 14 945 802 |
| | Diagnostyka | 9 980 256 | 11 454 144 | 12 577 344 | 13 825 344 |
| Łącznie PL SM | | [] | [] | [] | [] |
| Leczenia szpitalne rzutów SM | | 25 715 986 | 28 883 866 | 31 162 242 | 33 602 156 |
| Razem | | [] | [] | [] | [] |
| z RSS | | | | | |
| Leki PL | Tecfidera | [] | [] | [] | [] |
| | Betaferon | 108 774 650 | 105 467 035 | 97 295 479 | 87 897 951 |
| | Avonex | 67 074 185 | 76 979 726 | 84 528 402 | 91 883 423 |
| | Rebif | 52 136 005 | 53 645 594 | 53 242 063 | 51 676 385 |
| | Copaxone | 50 098 619 | 51 319 817 | 50 612 685 | 48 752 128 |
| | Extavia | 19 895 915 | 20 483 576 | 20 279 860 | 19 454 967 |
| | Gilenya | 62 744 528 | 77 549 946 | 88 195 772 | 101 404 427 |
| | Tysabri | 21 622 191 | 28 817 842 | 32 522 729 | 37 682 254 |
| | Łącznie | [] | [] | [] | [] |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | 10 679 570 | 12 328 047 | 13 541 658 | 14 945 802 |
| | Diagnostyka | 9 980 256 | 11 454 144 | 12 577 344 | 13 825 344 |
| Łącznie PL SM | | [] | [] | [] | [] |
| Leczenia szpitalne rzutów SM | | 25 715 986 | 28 883 866 | 31 162 242 | 33 602 156 |
| Razem | | [] | [] | [] | [] |

Koszty inkrementalne będące różnicą kosztów scenariusza nowego i istniejącego, dla wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wskazują, iż finansowanie preparatu Tecfidera spowoduje []

Leczenie stwardnienia rozlanego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

ponoszonych przez płatnika publicznego w wariantcie bez RSS o [redacted] w pierwszym roku do [redacted] w 4 roku. W wariantcie z RSS inkrementalny koszt wyniesie ok. [redacted] w pierwszym roku refundacji, natomiast w kolejnych latach finansowania preparatu Tecfidera implementacja proponowanego RSS [redacted] wynoszące w kolejnych 3 latach odpowiednio [redacted] [redacted] [redacted] będą wynikać, głównie z tytułu [redacted]: innych leków modyfikujących przebieg choroby (od ok. 5,5 mln zł w 2 roku do ok. 20,3 mln zł w 4 roku), wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w PL (od ok. 79,9 tys. zł do 801 tys. zł) oraz leczenia szpitalnego rzutów SM (do ok. 260 tys. zł i 1,0 mln zł w latach 2015 i 2018).

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania dla wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, perspektywa NFZ

| Kategoria kosztów | | 2015 [zł] | 2016 [zł] | 2017 [zł] | 2018 [zł] |
|------------------------------|---------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| bez RSS | | | | | |
| Leki PL | Tecfidera | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Betaferon | -6 251 417 | -12 555 599 | -18 907 623 | -28 577 659 |
| | Avonex | -2 981 075 | -6 414 977 | -9 392 045 | -16 002 169 |
| | Rebif | -4 943 932 | -11 348 106 | -17 558 553 | -26 149 496 |
| | Copaxone | -2 484 229 | -7 602 936 | -11 479 166 | -18 353 742 |
| | Extavia | -877 761 | -2 350 574 | -3 318 522 | -5 674 365 |
| | Gilenya | -5 630 919 | -24 926 768 | -51 700 970 | -67 974 396 |
| | Tysabri | -2 092 470 | -8 805 452 | -19 337 839 | -26 087 714 |
| Koszt inkrementalny leki | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | -79 940 | -320 481 | -647 356 | -801 499 |
| | Diagnostyka | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Łącznie PL SM | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Leczenia szpitalne rzutów SM | | -259 781 | -479 898 | -583 487 | -1 036 373 |
| Koszt inkrementalny łącznie | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| z RSS | | | | | |
| Leki PL | Tecfidera | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Betaferon | -6 251 417 | -12 555 599 | -18 907 623 | -28 577 659 |
| | Avonex | -2 981 075 | -6 414 977 | -9 392 045 | -16 002 169 |
| | Rebif | -4 943 932 | -11 348 106 | -17 558 553 | -26 149 496 |
| | Copaxone | -2 484 229 | -7 602 936 | -11 479 166 | -18 353 742 |
| | Extavia | -877 761 | -2 350 574 | -3 318 522 | -5 674 365 |
| | Gilenya | -5 630 919 | -24 926 768 | -51 700 970 | -67 974 396 |
| | Tysabri | -2 092 470 | -8 805 452 | -19 337 839 | -26 087 714 |
| Koszt inkrementalny leki | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | -79 940 | -320 481 | -647 356 | -801 499 |
| | Diagnostyka | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Łącznie PL SM | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Leczenia szpitalne rzutów SM | | -259 781 | -479 898 | -583 487 | -1 036 373 |
| Koszt inkrementalny łącznie | | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Wyniki dla wariantów skrajnych są zbliżone do wyników dla wariantu podstawowego.

Dla wariantu minimalnego zakładającego [redacted] w rynku leków modyfikujących przebieg choroby finansowanych w ramach PL, finansowanie preparatu Tecfidera bez RSS spowoduje [redacted] całkowitych wydatków płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku refundacji do ok. [redacted] w 4 roku. Natomiast w przypadku uwzględnienia RSS wystąpią [redacted] dla systemu ochrony zdrowia w kolejnych 4 latach w wysokości odpowiednio: [redacted] [redacted]

W przypadku wariantu maksymalnego ([redacted] [redacted] w rynku leków modyfikujących przebieg choroby finansowanych w ramach PL) koszt bez RSS dla preparatu Tecfidera w stosunku do scenariusza istniejącego [redacted] odpowiednio [redacted] w 2015 roku i o [redacted] w 2018 roku. Wyniki analizy wariantu maksymalnego przy uwzględnieniu RSS dla preparatu Tecfidera wskazują [redacted] w pierwszym roku finansowania ocenianej technologii w wysokości [redacted] i oraz [redacted]

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne w perspektywie NFZ

| Kategoria kosztów | | 2015 [zł] | 2016 [zł] | 2017 [zł] | 2018 [zł] |
|-----------------------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|
| SCENARIUSZ MINIMALNY | | | | | |
| bez RSS | | | | | |
| Leki PL | Tecfidera | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | Betaferon | -5 469 990 | -10 761 942 | -15 953 307 | -24 247 711 |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Kategoria kosztów | | 2015 [zł] | 2016 [zł] | 2017 [zł] | 2018 [zł] |
|------------------------------|---------------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | Avonex | -2 049 489 | -4 276 651 | -5 870 028 | -10 840 179 |
| | Rebif | -4 943 932 | -11 348 106 | -17 558 553 | -26 149 496 |
| | Copaxone | -2 484 229 | -7 602 936 | -11 479 166 | -18 353 742 |
| | Extavia | -877 761 | -2 350 574 | -3 318 522 | -5 674 365 |
| | Gilenya | -5 630 919 | -24 926 768 | -51 700 970 | -67 974 396 |
| | Tysabri | -2 092 470 | -8 805 452 | -19 337 839 | -26 087 714 |
| | Koszt inkrementalny leki | | | | |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | -79 940 | -320 481 | -647 356 | -801 499 |
| | Diagnostyka | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Łącznie PL SM | | | | | |
| Leczenia szpitalne rzutów SM | | -218 825 | -385 888 | -428 644 | -809 430 |
| Koszt inkrementalny łącznie | | | | | |
| z RSS | | | | | |
| Leki PL | Tecfidera | | | | |
| | Betaferon | -5 469 990 | -10 761 942 | -15 953 307 | -24 247 711 |
| | Avonex | -2 049 489 | -4 276 651 | -5 870 028 | -10 840 179 |
| | Rebif | -4 943 932 | -11 348 106 | -17 558 553 | -26 149 496 |
| | Copaxone | -2 484 229 | -7 602 936 | -11 479 166 | -18 353 742 |
| | Extavia | -877 761 | -2 350 574 | -3 318 522 | -5 674 365 |
| | Gilenya | -5 630 919 | -24 926 768 | -51 700 970 | -67 974 396 |
| | Tysabri | -2 092 470 | -8 805 452 | -19 337 839 | -26 087 714 |
| Koszt inkrementalny leki | | | | | |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | -79 940 | -320 481 | -647 356 | -801 499 |
| | Diagnostyka | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Łącznie PL SM | | | | | |
| Leczenia szpitalne rzutów SM | | -218 825 | -385 888 | -428 644 | -809 430 |
| Koszt inkrementalny łącznie | | | | | |
| SCENARIUSZ MAKSYMALNY | | | | | |
| bez RSS | | | | | |
| Leki PL | Tecfidera | | | | |
| | Betaferon | -7 032 844 | -14 349 256 | -21 861 940 | -32 907 607 |
| | Avonex | -3 912 661 | -8 553 303 | -12 914 061 | -21 164 159 |
| | Rebif | -4 943 932 | -11 348 106 | -17 558 553 | -26 149 496 |
| | Copaxone | -2 484 229 | -7 602 936 | -11 479 166 | -18 353 742 |
| | Extavia | -877 761 | -2 350 574 | -3 318 522 | -5 674 365 |
| | Gilenya | -5 630 919 | -24 926 768 | -51 700 970 | -67 974 396 |
| | Tysabri | -2 092 470 | -8 805 452 | -19 337 839 | -26 087 714 |
| Koszt inkrementalny leki | | | | | |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | -79 940 | -320 481 | -647 356 | -801 499 |
| | Diagnostyka | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Łącznie PL SM | | | | | |
| Leczenia szpitalne rzutów SM | | -300 738 | -573 908 | -738 330 | -1 263 316 |
| Koszt inkrementalny łącznie | | | | | |
| z RSS | | | | | |
| leki | Tecfidera | | | | |
| | Betaferon | -7 032 844 | -14 349 256 | -21 861 940 | -32 907 607 |
| | Avonex | -3 912 661 | -8 553 303 | -12 914 061 | -21 164 159 |
| | Rebif | -4 943 932 | -11 348 106 | -17 558 553 | -26 149 496 |
| | Copaxone | -2 484 229 | -7 602 936 | -11 479 166 | -18 353 742 |
| | Extavia | -877 761 | -2 350 574 | -3 318 522 | -5 674 365 |
| | Gilenya | -5 630 919 | -24 926 768 | -51 700 970 | -67 974 396 |
| | Tysabri | -2 092 470 | -8 805 452 | -19 337 839 | -26 087 714 |
| Koszt inkrementalny leki | | | | | |
| PL | Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacja | -79 940 | -320 481 | -647 356 | -801 499 |
| | Diagnostyka | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Łącznie PL SM | | | | | |
| Leczenia szpitalne rzutów SM | | -300 738 | -573 908 | -738 330 | -1 263 316 |
| Koszt inkrementalny łącznie | | | | | |

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach niniejsze AWA Agencja ograniczyła się do weryfikacji założeń oraz wyników analizy wpływu na budżet przedstawionych przez wnioskodawcę. Pomimo zidentyfikowanych zastrzeżeń odnośnie przyjętych przez wnioskodawcę założeń dotyczących rozwoju rynku preparatów stosowanych w leczeniu RRMS odstąpiono od wykonania obliczeń własnych, ze względu na brak danych umożliwiających przyjęcie alternatywnego oszacowania.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca wraz z wnioskiem o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu przedłożył dwie propozycje programu lekowego (uwzględniającą jak i nie uwzględniającą administracyjnego ograniczenia czasu trwania terapii do maksymalnie 60 mies.). Ostatecznie, uzgodniony pomiędzy MZ a wnioskodawcą, projekt programu lekowego dotyczył I linii leczenia stwardnienia rozlanego bez ograniczeń czasowych i odnosił się do stosowania fumaranu dimetylu, INFB oraz octanu glatirameru. Szczegółowe przedstawienia zapisów wnioskowanego PL znajduje się w rozdziale 2.5.3. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją.*

Analizując zapisy wspomnianej powyżej uzgodnionej propozycji programu lekowego (PL): „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego o tej samej nazwie (stanowiącego załącznik B.29. do aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) treść wnioskowanego PL poszerzono o punkty związane z stosowaniem fumaranu dimetylu. Pozostałe zapisy nie uległy zmianie. Poniżej opisano pokrótce kryteria określone dla fumaranu dimetylu w kontekście zapisów określonych dla pozostałych leków, finansowanych w ramach aktualnie obowiązującego PL:

- Kryteria włączenia do leczenia fumaranem dimetylu są analogiczne jak dla pozostałych leków modyfikujących przebieg SM (INFB oraz GA), z wyjątkiem ograniczenia wieku do minimum 18 lat w odniesieniu do wnioskowanego leku (zgodnie z jego rejestracją), gdzie dla pozostałych leków minimalny wiek wynosi 12 lat.
- Przeciwwskazania do stosowania fumaranu obejmują analogiczne przeciwwskazania jak to zostało określone dla octanu glatirameru (nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze, pierwotnie lub wtórnie postępującą postać choroby, ciężę oraz inne przeciwwskazania wymienione w ChPL).
- Kryteria wyłączenia z leczenia fumaranem dimetylu również są w większości analogiczne do tych, określonych dla octanu glatirameru i obejmują: nadwrażliwość na fumaran lub substancje pomocnicze, przejście w postać wtórnie postępującą (pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 mies. nie związane z aktywnością rzutową), stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS > 4,5 pkt (w trakcie remisji), cięża oraz inne przeciwwskazania zgodne z ChPL.
- Monitorowanie leczenia fumaranem dimetylu obejmuje natomiast: badanie funkcji nerek i wątroby (po 3 i 6 mies. terapii, a następnie co 6 do 12 mies. oraz wg wskazań klinicznych), morfologię krwi z rozmazem (wykonywane po pierwszych 6 mies. a następnie co 6 do 12 mies. oraz wg wskazań klinicznych), rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu po każdym 12 mies. leczenia oraz badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie (wykonywane po każdym 12 mies. leczenia w programie). Dwa ostatnie punkty są identyczne do badań określonych dla monitorowania leczenia octanem glatirameru.

W nadesłanych uwagach eksperci nie wskazali w większości żadnych uwag do zapisów uzgodnionej propozycji programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”. Jedynie ██████████ ██████████ wskazała na brak solidnych rejestrów w Polsce utrudnia ocenę zapotrzebowania.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez Wnioskodawcę było odnalezienie mechanizmów, których zastosowanie spowoduje uwolnienie środków publicznych o wartości co najmniej pokrywającej dodatkowe wydatki wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Tecfidera finansowanego w ramach programu lekowego leczenia stwardnienia rozlanego.

W AR zaproponowano mechanizm polegający na redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. Wybrano lek Trastuzumab który jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego (refundacja 100%), a dla którego zbliża się koniec okresu ochrony patentowej. W związku z tym możliwe będzie wprowadzenie do refundacji odpowiedników tego leku z ceną, zgodnie z art. 13 pkt. 6

Ustawy refundacyjnej, na poziomie nie wyższą niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Analizę przeprowadzono dla 4 letniego horyzontu czasowego (zgodnie z analizą BIA). Wnioskodawca przedstawił dwie wartości oszacowanych oszczędności wynikających z wprowadzenia pierwszego odpowiednika dla leku Trastuzumab: wariant minimalny: 57 014 262 zł i wariant maksymalny: 57 408 588 zł. Różnica pomiędzy obiema wartościami jest niewielka (~0,4 mln) i nie wpływa na wyniki analizy. W związku z tym przedstawiono wyniki tylko dla niższej z wartości. Szczegółowe wyniki dla wszystkich przyjętych wartości znajdują się w opracowaniu Wnioskodawcy.

Tabela 34. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [mln zł],

| Rozwiązanie | Wielkość środków (w okresie) | | | |
|--|---------------------------------|------|------|------|
| | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
| Dodatkowe roczne wydatki płatnika wynikające z BIA (bez RSS) | | | | |
| Wariant minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Dodatkowe roczne wydatki płatnika wynikające z BIA (z RSS) | | | | |
| Wariant minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wynik analizy racjonalizacyjnej | | | | |
| Interwencja oszczędnościowa - rozpoczęcie refundacji odpowiednika dla Trastuzumabu | 57 | 57 | 57 | 57 |
| Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na budżet (bez RSS) | | | | |
| Wariant minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na budżet (z RSS) | | | | |
| Wariant minimalny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant prawdopodobny | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | ■ | ■ | ■ | ■ |

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych uwzględniających zastosowanie preparatu Tecfidera. Jest to najprawdopodobniej związane z niedawną datą dopuszczenia do obrotu tego leku na terenie Unii Europejskiej (30 stycznia 2014 r.) oraz USA (27 marca 2013 r.). Odnaleziono informację że Tecfidera będzie uwzględniona w najnowszych wytycznych klinicznych NICE dotyczących leczenia SM, jednak nie zostały one jeszcze opublikowane (odnaleziono jedynie ich draft wytycznych, opublikowany na stronie internetowej NICE 20 lutego 2014 r.)

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 10.11.2014 r. analitycy AOTM wykonali wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, dotyczących stosowania fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów. Odnaleziono pięć rekomendacji, spośród których wszystkie były pozytywne. Rekomendacje SMC oraz NICE z 2014 roku uwzględniają dostarczanie leku przez producenta po obniżonej cenie w ramach Programu Dostępu Pacjentów (ang. *Patient Access Scheme*). Natomiast NICE rekomenduje lek jedynie u chorych nieposiadających wysokoaktywnej lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Rekomendacja HAS z 2014 roku zaleca również refundację fumaranu dimetylu w leczeniu RRMS pomimo braku badań porównujących bezpośrednio lek Tecfidera z innymi lekami. Zalecany poziom odpłatności wynosi 65%. Pozytywna rekomendacja CDEC z 2013 roku zawęży docelową populację do

pacjentów, którzy mają przeciwwskazanie do stosowania lub nie wykazują odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym INFB-1b oraz GA, a także znajdują się pod opieką neurologa posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu oraz leczeniu stwardnienia rozsianego.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|------------------------------|---|---|
| SMC (Szkocja), 2014 | Tecfidera (fumaran dimetylu 120 mg, 240 mg w kapsułce) w leczeniu RRMS u dorosłych pacjentów | <p>Zalecenia: Fumaran dimetylu jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną RRMS.</p> <p>Uzasadnienie: Dwa badania III fazy, kontrolowane PLC, wykazały znacząco wyższą skuteczność fumaranu dimetylu względem PLC, dla następujących pierwszorzędowych PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetka pacjentów, u których stwierdzono rzut choroby w przebiegu ostatnich 2 lat (w jednym badaniu), - rocznej częstości rzutów (w drugim badaniu). <p>Powyższa decyzja SMC uwzględnia korzyści wynikające ze Schematu Dostępu Pacjentów (ang. <i>Patient Access Scheme</i>), które poprawiają efektywność kosztową fumaranu dimetylu.</p> |
| NICE (Wielka Brytania), 2014 | Tecfidera (fumaran dimetylu 120 mg, 240 mg w kapsułce) w leczeniu RRMS u dorosłych pacjentów | <p>Zalecenia: Fumaran dimetylu jest rekomendowany w leczeniu osób dorosłych z aktywną RRMS (definiowaną jako 2 klinicznie istotne rzuty w ciągu ostatnich 2 lat), jedynie w przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci nie posiadają wysokoaktywnej lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci RRMS oraz - producent zapewni wnioskowany lek po obniżonej cenie, w ramach Schematu Dostępu Pacjentów (ang. <i>Patient Access Scheme</i>). <p>Pacjenci aktualnie leczeni fumaranem dimetylu w ramach NHS, którzy nie kwalifikują się do leczenia według ww. zaleceń, powinni móc kontynuować terapię BG-12 do momentu, w którym oni lub ich lekarze nie zdecydują inaczej.</p> <p>Uzasadnienie: W porównaniu z INFB oraz GA, fumaran dimetylu wykazuje wyższą skuteczność w obniżaniu częstości rzutów oraz jednakową skuteczność w zakresie ograniczania postępu niepełnosprawności.</p> <p>Producent nie przedstawił dowodów wystarczających do rekomendacji ocenianego leku w przypadku leczenia wysokoaktywnej lub szybko rozwijającej się, ciężkiej RRMS.</p> |
| HAS (Francja), 2014 | Finansowanie Tecfidera (fumaran dimetylu 120 mg, 240 mg w kapsułce) w leczeniu RRMS u dorosłych pacjentów | <p>Zalecenia: Komitet rekomenduje finansowanie fumaranu dimetylu z 65% poziomem odpłatności, jako alternatywną metodę leczenia RRMS.</p> <p>Ponadto, opakowanie leku wymaga zmiany zgodnie z Decyzją Komitetu z dnia 20 lipca 2005 roku, gdzie zaleca się dostosowanie opakowania do warunków 30-dniowego leczenia.</p> <p>Uzasadnienie: W porównaniu z innymi metodami aktywnego leczenia RRMS, leczenie fumaranem dimetylu nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści.</p> <p>Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu względem INFB, GA i teryflunomidu w odniesieniu do rocznej redukcji częstości rzutów, przeprowadzone metodą metaanalizy sieciowej, wykazało, że nie istnieją wystarczające dowody na potwierdzenie wyższej skuteczności ocenianej technologii. Również w odniesieniu do progresji niepełnosprawności nie wykazano istotnych różnic pomiędzy fumaranem dimetylu, a komparatorami. W opinii Komitetu, pomimo poprawnie wykonanej analizy, należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników, ze względu na brak porównania bezpośredniego.</p> <p>Zwrócono również uwagę na ograniczone dostępne dane dotyczące leczenia wysokoaktywnej postaci SM.</p> |
| PBAC (Australia), 2013 | Tecfidera (fumaran dimetylu 120 mg, 240 mg w kapsułce) w leczeniu RRMS u dorosłych pacjentów, jako I linii leczenia | <p>Zalecenia: PBAC rekomenduje objęcie refundacją wnioskowanego leku na podstawie analizy minimalizacji kosztów, po zmianie twierdzenia klinicznego na: nie gorszą skuteczność i bezpieczeństwo fumaranu dimetylu vs. INFB-1a (i.m. i s.c.), INFB-1b oraz GA.</p> <p>Uzasadnienie: PBAC odrzucił propozycję włączenia fumaranu dimetylu na listę leków refundowanych, na podstawie założenia wyższej skuteczności względem INFB-1a (i.m. i s.c.), INFB-1b i GA oraz nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z fingolimodem z powodu niewystarczających dowodów. Nowe twierdzenie kliniczne (<i>non-inferiority</i>) zostało sformułowane w oparciu o przedstawione dowody.</p> |
| CDEC (Kanada), 2013 | Tecfidera (fumaran dimetylu 120 mg, 240 mg w kapsułce) w leczeniu RRMS u dorosłych pacjentów | <p>Zalecenia: CDEC zatwierdza refundację fumaranu dimetylu, jako leku w leczeniu RRMS, jedynie u pacjentów, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mają przeciwwskazanie do stosowania lub nie wykazują odpowiedzi na terapię przynajmniej jednym INFB-1b oraz GA oraz - są pod opieką neurologa posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu oraz leczeniu SM. <p>Wnioskowana przez producenta cena leku powoduje, że zastosowanie fumaranu dimetylu, jako początkowego leczenia RRMS, nie jest kosztowo efektywne.</p> <p>Pacjenci z RRMS, którzy w przeszłości bądź w chwili obecnej poddawani są leczeniu INFB-1a i nie wykazują odpowiedzi na tą terapię, nie wymagają próby leczenia INFB-1b, aby kwalifikować się do leczenia fumaranem dimetylu.</p> <p>Uzasadnienie: Dwa badania RCT, kontrolowane PLC, wykazały, że fumaran dimetylu skutecznie obniża liczbę rzutów i może być skuteczny w opóźnianiu postępu niepełnosprawności.</p> |

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|----------------------|------------------------|---|
| | | Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów oszacowany dla fumaranu dimetylu w porównaniu z GA wynosi co najmniej 65,500 \$ kanadyjskich/QALYG. Komitet uznał, że istnieje znacząca niepewność co do wyników modelu ekonomicznego, przedstawionego przez producenta, z powodu szeregu ograniczeń modelu, tj.: pośredniego porównania technologii, założenia dot. działań niepożądanych, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami, śmiertelności w skali EDSS oraz odsetek chorych którzy wycofali się z udziału w badaniu. |

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 36. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Tecfidera w leczeniu SM - podsumowanie

| | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | Uwagi |
|---------------------------|-----------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------|---|
| | | | Pozytywna | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna | |
| Rekomendacje refundacyjne | Szkocja | SMC 2014 | + | | | Brak uwag |
| | Wielka Brytania | NICE 2014 | | + | | Rekomendowany w przypadku, gdy: - pacjenci nie posiadają wysokoaktywnej lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci RRMS oraz - producent zapewni wnioskowany lek po obniżonej cenie, w ramach Schematu Dostępu Pacjentów (ang. <i>Patient Access Scheme</i>). |
| | Francja | HAS 2014 | + | | | Proponowany poziom refundacji 65%, konieczność dostosowania opakowania do 30 dniowych cykli leczenia. |
| | Australia | PBAC 2013 | + | | | Brak uwag |
| | Kanada | CDEC 2013 | | + | | Rekomendowany w przypadku, gdy - pacjenci mają przeciwwskazanie do stosowania lub nie wykazują odpowiedzi na terapię przynajmniej jednym INFB-1b oraz GA oraz - są pod opieką neurologa posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu oraz leczeniu SM. |

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tecfidera jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% odpłatnością. W 7 krajach finansowanie produktu leczniczego Tecfidera jest związane z dodatkowymi ograniczeniami: leczenie dorosłych pacjentów z RRMS (Norwegia), lek dostarczany do szpitala dla danego pacjenta (Portugalia), lek dostarczany przez IFET (Grecja) lub dostępny tylko zgodnie z rejestrem EMA (Węgry, Szwecja, Niemcy, Dania). W żadnym kraju nie są stosowane są instrumenty podziału ryzyka. W 4 krajach (Anglia, Słowenia, Finlandia, Austria) decyzja dotycząca refundacji powinna zostać podjęta do końca 2014 r.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach (Portugalia, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁴ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**), a w 4 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany z: 100% odpłatnością (Węgry) lub refundacja jest rozpatrywana indywidualnie (Portugalia). W Portugalii finansowanie produktu leczniczego Tecfidera jest ograniczone poprzez dostarczanie leku do szpitala dla konkretnego pacjenta.

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Kraj | Refundacja (tak/nie) | Poziom refundacji (%) | Warunki refundacji (ograniczenia) | Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie) |
|------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
|------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|

¹⁴ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Kraj | Refundacja (tak/nie) | Poziom refundacji (%) | Warunki refundacji (ograniczenia) | Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie) |
|-------------------|---|-----------------------|---|---------------------------------------|
| Austria | Brak refundacji. Refundacja oczekiwana w październiku 2014 | nd | nd | nd |
| Belgia | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Bułgaria | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Chorwacja | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Cypr | Produkt dostępny w obrocie prywatnym | nd | nd | nd |
| Czechy | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Dania | tak | 100% | Zgodnie z rejestrem EMA | nie |
| Estonia | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Finlandia | Brak refundacji. Refundacja oczekiwana w grudniu 2014 | nd | nd | nd |
| Francja | tak | 100% | Relai d'ATU | nie |
| Grecja | tak | 100% | Dostawa przez IFET (Instytut Badań Farmaceutycznych i Technologii) | nie |
| Hiszpania | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Holandia | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Irlandia | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Islandia | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Lichtenstein | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Litwa | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Luksemburg | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Łotwa | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Malta | tak | 100% | Biogen Idec nie dystrybuuje produktu. Produkt jest dostępny przez niezależnego dystrybutora | nie |
| Niemcy | tak | 100% | Zgodnie z rejestrem EMA | nie |
| Norwegia | tak | 100% | Leczenie dorosłych z RRMS | nie |
| Portugalia | tak | 100% | Dostawa do szpitala dla wymienionego pacjenta | nie |
| Rumunia | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Słowacja | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Słowenia | Brak refundacji. Refundacja oczekiwana w październiku 2014 | nd | nd | nd |





| Kraj | Refundacja (tak/nie) | Poziom refundacji (%) | Warunki refundacji (ograniczenia) | Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie) |
|-----------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Szwajcaria | Brak na rynku | nd | nd | nd |
| Szwecja | tak | 100% | Zgodnie z rejestrem EMA | nie |
| Węgry | tak | Refundacja indywidualna | Zgodnie z rejestrem EMA | nie |
| Wielka Brytania | tak w Szkocji NICE wydała pozytywną rekomendację w lipcu i refundacja jest oczekiwana w październiku 2014 | Szkocja – 100% | brak | nie |
| Włochy | Brak na rynku | nd | nd | nd |

11. Opinie ekspertów


Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie przygotowywania AWA dla preparatu Tecfidera, AOTM otrzymała 4 stanowiska ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli organizacji pacjentów chorych na SM. We wszystkich otrzymanych opiniach autorzy uznają wnioskowany produkt leczniczy za lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu SM i profilu bezpieczeństwa porównywalnym z innymi lekami dostępnymi w I linii leczenia w programie lekowym leczenia SM. Zwracają również uwagę na odmienną (łatwiejszą dla pacjenta) drogę podania – doustną, co może wpłynąć na poziom przestrzegania zaleceń lekarza. Eksperti nie są zgodni co do finansowania preparatu ze środków publicznych: część popiera jego refundację nie odnosząc się do ceny innych leków refundowanych w I linii leczenia SM, część uważa iż lek nie powinien być droższy od dotychczas finansowanych interwencji i sama zmiana drogi podania nie jest wystarczającym uzasadnieniem dla ponoszenia wyższych kosztów.

Tabela 38. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Tecfidera w leczeniu stwardnienia rozsianego

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu |
|--|---|---|---|
| <p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz</p> <p>Konsultant krajowy w dziedzinie neurologii</p> | <p>Nowy produkt leczniczy zarejestrowany do leczenia chorych z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Lek charakteryzuje się silnym efektem przeciwwzapalnym (roczna redukcja rzutów na poziomie 56%), co zostało potwierdzone w dużych randomizowanych badaniach klinicznych. Skuteczność zastosowanej terapii była prawie dwukrotnie większa niż przy zastosowaniu klasycznych leków immunomodulujących (produkty in interferonu 1B, octan glatirameru). Przy dużej efektywności leczenia lek ma dobry profil bezpieczeństwa. W trakcie badań klinicznych nie odnotowano groźnych dla życia objawów niepożądanych.</p> | <p>Nie ma żadnych merytorycznych powodów aby lek nie był finansowany ze środków publicznych</p> | <p>Uważam, że leczenie Tecfiderą powinno być refundowane zgodnie z przedstawionym Programem Lekowym, jako lek I-szej linii. Tecfidera jest nowym doustnym lekiem zarejestrowanym do leczenia postaci rzutowo-remisyjnej SM-u. Jest lekiem bardziej skutecznym niż aktualnie stosowane leki immunomodulacyjne. Jest również lekiem bezpiecznym. Częstość występowania obserwowanych na początku terapii objawów niepożądanych (uderzenia krwi do głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe) w stopniu znacznym zmniejsza się po pierwszym miesiącu leczenia. Występowanie powyższych objawów można ograniczyć poprzez podawanie aspiryny, oraz przyjmowanie leku w trakcie obfitych posiłków. Biorąc pod uwagę, z jednej strony fakt, że jest to lek doustny o wysokiej skuteczności i bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa, a z drugiej strony przedstawioną propozycję włączenia jej do Programu leczenia SM-u lekami I-szego rzutu, cena powinna być negocjowana na poziomie pomiędzy I-szą a 2-gą linią leczenia, z założeniem, że jej wartość powinna być bliższa poziomowi cen leków I-szej linii</p> |
|   | <p>Lek zaakceptowany w leczeniu rzutowo remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w UE i USA. Obecnie nie ma danych wynikających z badań klinicznych, które określają okres leczenia.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych leków pierwszej linii (interferony, octan glatirameru), jeżeli nawet po przekroczeniu 5 lat, pacjent jest w fazie rzutowo/remisyjnej, można uznać terapię za skuteczną i powinna być kontynuowana. Jeżeli jednak pacjent przechodzi w fazę wtórnie postępującą i ma utrwaloną niesprawność (EDSS 4,5) leczenie należy uznać za nieskuteczne i powinno być zaprzestane niezależnie od czasu trwania.</p> | <p>Nie ma uzasadnienia.</p> | <p>Ze względu na to, że lek ma podobną skuteczność co interferony i octan glatirameru, oraz stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa może być zaliczany do leków pierwszej linii, pod warunkiem, że cena miesięcznej kuracji jest zbliżona. Gdyby jednak koszt leczenia był wyższy, nie ma uzasadnienia aby był traktowany na równi z interferonem lub octanem glatirameru. Sam fakt wygody dla pacjenta nie uzasadnia wyższych kosztów.</p> |
|   | <p>(...) Tecfidera poszerza spectrum (bardzo cięgle ograniczone) terapii refundowanych w Polsce. Lek został zarejestrowany w Europie w lutym bieżącego roku.</p> <p>Obecnie refundowane terapie pierwszego rzutu (...) są lekami stosowanymi w terapii SM od wielu lat. Zapewniają one umiarkowaną skuteczność w porównaniu z ocenianą technologią.</p> <p>Dotychczas stosowane leki pierwszego rzutu są podawane w formie iniekcji (codziennych bądź kilka razy w tygodniu), stanowiąc dla wielu pacjentów jeśli nie barierę w długotrwałym stosowaniu, to co najmniej dodatkową uciążliwość terapii.</p> <p>Badania rejestracyjne wskazały na dobry profil bezpieczeństwa leku (porównywalny z interferonami), przy jednoczesnej wysokiej skuteczności leku (porównywalnej z lekami stosowanymi po niepowodzeniu leczenia lekami I rzutu – natalizumabem i fingolimodem).</p> | <p>Ekspert nie przedstawił</p> | <p>Tecfidera jest lekiem doustnym, stosowanym u pacjentów z rzutowo-remisyją postacią choroby. Badania III fazy przeprowadzone na leku (...) były dwuletnimi, randomizowanymi badaniami z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanymi placebo. Potwierdziły one wysoką skuteczność leku. W badaniu CONFIRM dodatkowo kontrolowaną grupą byli pacjenci leczeni octanem glatirameru.</p> <p>(...)</p> <p>Skuteczność leku potwierdzona badaniami rejestracyjnymi sytuuje go pośród najskuteczniejszych leków stosowanych przy rzutowo-remisyjnej postaci choroby. Lek zachowuje też dobry profil bezpieczeństwa i tolerancji.</p> <p>Dobre wyniki badań klinicznych dla leku pozwalają mieć nadzieję, iż wprowadzenie go jako leku pierwszego rzutu (...) może poprawić efekty leczenia pacjentów, zaś opóźniając postęp choroby, opóźnić również konieczność wprowadzenia bardziej agresywnych terapii (...).</p> <p>Ważnym atutem leku jest też doustna forma podania, znacznie łatwiejsza dla pacjenta i mniej wymagająca od częstych iniekcji. Dostępnym lekiem doustnym w</p> |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| 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>Leki o podobnej skuteczności jak oceniana technologia (natalizumab i fingolimod) są w Polsce dostępne jako leki II rzutu (po niepowodzeniu leczenia lekami I rzutu), czyli ich stosowanie ze względu na kryteria rejestracyjne oraz poważne skutki uboczne jest ograniczone do stosowania tylko w najcięższych przypadkach.</p> <p>Tecfidera zastosowana jako lek I rzutu (w jednym programie lekowym z interferonami i octanem glatirameru) pozwoli więc na skuteczniejsze leczenie pacjentów od początku terapii, bez oczekiwania na rozwój choroby, zapewniając jednocześnie bezpieczeństwo leczenia, wysoką skuteczność oraz łatwiejszy dla pacjentów sposób przyjmowania leku – możliwość stosowania terapii doustnie ma szczególne znaczenie w przypadku terapii długoterminowych w chorobach przewlekłych takich jak stwardnienie rozsiane. Łatwość przyjmowania leku (a tym samym mniejsze zagrożenie „opuszczaniem” przez pacjentów dawek leku) również może wpływać znacząco na skuteczność terapii.</p> | | <p>SM jest również fingolimod, jednak ma on gorszy profil bezpieczeństwa i przeznaczony jest do leczenia bardziej agresywnych postaci choroby.</p> <p>Pacjenci, śledzący światowe doniesienia naukowe w dziedzinie leczenia SM oczekują, iż proces wprowadzenia innowacyjnych leków do refundacji w Polsce będzie przebiegał skutecznie i szybciej, zaś zdobycze naukowe i najskuteczniejsze leki będą dostępne w refundacji również w Polsce.</p> |
|  | <p>W dotychczasowych badaniach preparat wykazuje dość dużą skuteczność u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby (...).</p> <p>Preparat jest dość dobrze tolerowany, skutki uboczne to głównie ustępujące z czasem problemy gastryczne oraz zaczerwienienie skóry.</p> <p>Preparat jest wygodniejszy dla pacjentów, podawany w postaci tabletek, a nie iniekcji.</p> | Brak | <p>Tecfidera jest lekiem stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez pacjentów. Może być zamiennikiem innych leków pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego, zwłaszcza u pacjentów, którzy z różnych powodów nie mogą przyjmować leków dłużej obecnych na rynku, a zatem lepiej przebadanych: interferonów beta lub octanu glatirameru. Może też – jako dodatkowa opcja terapeutyczna – wydłużyć czas podejmowanego leczenia pierwszorzęutowego.</p> <p>Należy mieć nadzieję, że cena preparatu będzie porównywalna bądź niższa od ceny pozostałych leków pierwszego rzutu.</p> |

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17 wrzesnia 2014 roku, znak MZ-PLR-4610-362(1)/BR/14, do Agencji wplynęło zlecenie Ministra Zdrowia z prosba o przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystosci oraz rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji lekow, srodkow spozywczych specjalnego przeznaczenia zywniowego oraz wyrobow medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z poz. zm.), w zwiazku ze zlozonym wnioskiem o objecie refundacja i ustalenie urzedowej ceny zbytu produktow leczniczych:

- Tecfidera (fumaran dimetylu), 120 mg kapsulki dojelitowe, twarde, kod EAN 0646520415445;
- Tecfidera (fumaran dimetylu), 240 mg kapsulki dojelitowe, twarde, kod EAN 0646520415452

Wnioskowane wskazanie: Leczenie stwardnienia rozlanego u doroslych pacjentow w ramach programu lekowego.

Produkt leczniczy Tecfidera (fumaran dimetylu), nie byl wczesniej przedmiotem oceny AOTM. Agencja oceniala inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu stwardnienia rozlanego (SM). Analizy dotyczyly technologii stosowanych obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”: octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone), interferonu beta-1a (Avonex – podanie domiesniowe i Rebif – podanie podskorne) oraz interferonu beta-1b (produkt leczniczy Betaferon i Extavia)

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozlane (ang. *multiple sclerosis*, MS) jest choroba ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzująca się obecnością rozlanych ognisk demielinizacji włókien nerwowych w istocie bialej z poczatkowo przemijajacymi, a potem utrwalonymi, licznymi zaburzeniami neurologicznymi.

Czestosc wystepowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkancow. Choroba ujawnia się najczesciej w wieku 20-30 lat, ale moze wystapic rowniez w mlodszy i starszy wiek. Sredni wspolczynnik zapadalnosci w Europie wynosi 4,3 nowych przypadkow na 100 tys. Roczna zapadalnosc na SM w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadkow na 100 000 osob. Ogolna populacja chorych szacowana jest na ok 40-60 tys. osob. Natomiast liczba doroslych osob chorujacych z rzutowo-remisyjna postacią SM nie jest znana. Leczenie farmakologiczne SM ma na celu spowolnieniem postepu choroby oraz jak najdluzsze utrzymanie sprawnosci ruchowej pacjentow i polega na zapobieganiu wystapieniom rzutow choroby lub wydłużeniu czasu do wystapienia rzutow. W trakcie wystepujacych rzutow stosuje się leczenie objawowe majace na celu znoszenie objawow choroby takich jak spastycznosc, męczliwosc, bol, zaburzenia czynnosci fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Alternatywne technologie medyczne

W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postepowanie obejmuje glownie podanie w I linii substancji czynnych o charakterze immunomodulujacym: IFNB-1a/ IFNB-1b lub octanu glatirameru, ktore zgodnie z najnowszymi wytycznymi (*NICE 2013, PTN 2012*) moga byc stosowane zamiennie (terapię można rozpoczac od leczenia GA lub IFNB). W przypadku wystapienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie nalezy rozwazyc inne metody terapii, np. leczenie natalizumabem.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonego przegladu włączono ostatecznie 18 badan RCT, w tym dla: fumaranu dimetylu: 2 badania RCT, porownujace wnioskowany lek vs PLC (DEFINE) lub vs. PLC i GA (CONFIRM); octanu glatirameru: 8 badan RCT, porownujacych GA vs PLC (*Bornstein 1987, Johnson 1995, badanie European/Canadian GA*), GA vs INFB-1a (REGARD, *Calabrese 2012, CombiRx*) oraz GA vs INFB-1b (BECOME, BEYOND); interferonu beta-1a: 5 badan RCT, porownujacych INFB-1a vs PLC (IMPROVE, *Kappos 2011 MSCRG, PRISMS, BRAVO*); interferonu beta-1b: 3 badania RCT, porownujace INFB-1b vs PLC (IFNB MS, *Knobler 1993, Wroe 2005*).

Ze względu na przedmiot problemu decyzyjnego ostatecznie w AWA przedstawiono jedynie wyniki badania CONFIRM, umozliwiajacego bezposrednie porownanie BG-12 vs GA, dodatkowo przedstawiono rowniez krótkie podsumowanie wynikow porownania posredniego z tym komparatorem. Ponadto przedstawiono rowniez wyniki porownania posredniego dla porownania BG-12 vs INFB-1a oraz INFB-1b.

Wszystkie włączone do przeglądu badania były randomizowanymi badaniami klinicznymi z równoległą grupą kontrolną. W 10 z badań okres obserwacji były równy ok. 2 lat. Ocena w skali Jadad dla tych badań mieściła się w zakresie od 5 do 3 pkt.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla fumaranu dimetylu względem komparatorów.

➤ Porównanie bezpośrednie: fumaran dimetylu vs octan glatirameru (badanie CONFIRM)

W ciągu dwóch lat leczenia wskaźnik rocznej częstości rzutów był niższy wśród chorych przyjmujących BG-12 względem pacjentów otrzymujących GA, zaś różnica pomiędzy grupami osiągnęła znamienność statystyczną [ARR_{ratio} = 0,28* (95%CI: 0,07; 0,45), p < 0,05].

Ponadto w ramieniu BG-12 zaobserwowano również mniejszy odsetek chorych, u których wystąpił rzut choroby w czasie 2 lat terapii [RR=0,91 (95%CI: 0,72; 1,13), p=0,381], oraz dłuższy czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby względem ramienia GA [RR= 0,80 (0,56; 1,15), p=0,228]. Również w odniesieniu do odsetka chorych, z potwierdzonym postępowaniem niepełnosprawności, trwającym co najmniej 3 oraz 6 mies. stwierdzono przewagę wnioskowanego leku. Dla powyższych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W przypadku porównania częstości zmian w obrazie MRI w grupie chorych przyjmujących wnioskowany lek względem grupy pacjentów otrzymujących GA rzadziej obserwowano zarówno nowe T1 zależne jak również nowe lub powiększające się T2 zależne zmiany. Również ich średnia liczba była mniejsza w grupie badanej względem grupy komparatora (GA). Ponadto w ramieniu fumaranu dimetylu vs ramię GA obserwowano także niższą średnią liczbę zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem. Jedynie w odniesieniu do średniej liczby nowych/powiększających się T2 zależnych zmian widocznych w obrazie MRI wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami.

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego BG-12 vs GA poprzez wspólną interwencję porównawczą – PLC były spójne z opisanymi powyżej wynikami.

➤ Porównanie pośrednie: fumaran dimetylu vs inne leki modyfikujące przebieg choroby (poprzez wspólną referencję porównawczą – PLC)

Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu względem pozostałych komparatorów poprzez PLC wykazało przewagę wnioskowanego produktu leczniczego nad innymi lekami modyfikującymi przebieg SM (INFB-1a w dawce 30 µg i.m. oraz 22 µg s.c. oraz INFB-1b) w odniesieniu do: wskaźnika rocznej częstości rzutów w trakcie 2 lat terapii. Dla tych porównań różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano również dla porównania fumaranu dimetylu względem wszystkich refundowanych interferonów (po uwzględnieniu poprawnego przedziału ufności dla wyniku metaanalizy 2 badań porównujących BG-12 vs PLC) w odniesieniu do ryzyka rzutu choroby w przeciągu 2 lat terapii. We wszystkich tych porównaniach rzuty choroby występowały rzadziej w grupie chorych leczonych fumaranem niżeli w grupie komparatora. W odniesieniu do postępu niepełnosprawności potwierdzonego przez minimum 3 i 6 mies. nie wykazano IS różnic pomiędzy badanymi lekami w porównaniu pośrednim.

➤ Porównanie pośrednie: fumaran dimetylu vs inne leki modyfikujące przebieg choroby (poprzez wspólną referencję porównawczą – octan glatirameru)

Porównanie pośrednie fumaranu dimetylu względem pozostałych komparatorów poprzez octan glatirameru wykazało przewagę wnioskowanego produktu leczniczego nad innymi lekami modyfikującymi przebieg SM (INFB-1a w dawce 30 µg i.m. oraz 44 µg s.c. oraz INFB-1b) w odniesieniu do: wskaźnika rocznej częstości rzutów w trakcie 2 lat terapii. Dla tych porównań różnice pomiędzy grupami były znamienne statystycznie. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (ryzyka rzutu choroby, postępu niepełnosprawności potwierdzonego przez minimum 3 i 6 mies. oraz zmiany w obrazie MRI w czasie 2 lat terapii) nie wykazano IS różnic pomiędzy wnioskowanym produktem leczniczym a komparatorami w porównaniu pośrednim.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził również metaanalizę sieciową, dotyczącą porównania skuteczności i bezpieczeństwa fumaranu dimetylu w dawce 240 mg podawanego dwa razy dziennie i komparatorów (placebo, interferonu beta-1b, interferonu beta-1a w podaniu i.m. oraz s.c., octanu glatirameru, natalizumabu, fingolimodu i teryflunomidu). Jej wyniki są spójne z wynikami porównania bezpośredniego (BG-12 vs GA) oraz pośredniego.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianego produktu leczniczego.

Bezpieczeństwo stosowania

W ramach oceny bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania BG-12 vs. GA (dane z badania CONFIRM) oceniano następujące punkty końcowe: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane, białkomocz, biegunka, bóle: głowy, pleców, w nadbrzuszu, depresja, nudności, zaczerwienienia skóry, zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosa i gardła, zmęczenie.

Wykazano występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść pacjentów leczonych GA w porównaniu do BG-12 dla następujących zdarzeń niepożądanych: zdarzeń niepożądanych łącznie, bez względu na rodzaj i stopień nasilenia (RR=1,09; 95%CI: 1,04; 1,14), biegunka (RR=3,14; 95%CI: 1,76; 5,62), ból nadbrzusza (RR=8,80; 95%CI: 3,17; 24,46), nudności (RR=2,61; 95%CI: 1,47; 4,63), zaczerwienienia skóry (RR=17,92; 95%CI: 7,99; 40,23).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tecfidera do bardzo często występujących działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 1/10$) działań niepożądanych należą: nagłe zaczerwienienie skóry, objawy ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, ból brzucha, bóle w nadbrzuszu) oraz obecność ciał ketonowych w moczu. Objawy te pojawiają się zwykle w początkowej fazie leczenia (głównie w ciągu pierwszego miesiąca). U pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie skóry i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy te mogą pojawiać się okresowo w trakcie leczenia produktem Tecfidera. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia (częstość występowania $>1\%$) u pacjentów leczonych produktem Tecfidera były nagłe zaczerwienienia skóry (3%) i zdarzenia ze strony układu pokarmowego (4%).

W odnalezionym w czasopiśmie artykule (*Des nouveautés en soins ambulatoires: diméthyle fumarate (Tecfidera) Sclérose en plaques: trop d'incertitudes à long terme*; La Revue Prescrire, Novembre 2014, Tome 34, N 373.) przedstawiono ocenę kliniczną produktu leczniczego Tecfidera opartą na wynikach 2 badań RCT (DEFINE i CONFIRM) w których wzięło udział 2667 pacjentów. Podczas terapii zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane: zaczerwienienie, nudności, wymioty (zwłaszcza w początkowej fazie leczenia), limfopenię, leukopenię, infekcje, dolegliwości ze strony układu moczowego, nerek i może podejrzwane reakcje ze strony wątroby. Fumaran dimetylu wykazuje niską podatność na interakcje farmakokinetyczne, jednak nie należy łączyć go z lekami nefrotoksycznymi. Wyniki ww. badań klinicznych z randomizacją wskazują, iż pacjenci leczeni fumaranem dimetylu zazwyczaj przerywali leczenie ze względu na zdarzenia niepożądane: 13% w porównaniu z 7% dla ramienia placebo. Reakcje skórne na fumaran dimetylu (świąd, wysypka, rumień i wzmożone pocenie) były częstsze u pacjentów leczonych wnioskowaną interwencją: 32% w porównaniu z odsetkiem 20% w grupie placebo. Zaburzenia ze strony układu pokarmowego obserwowano częściej dla fumaranu dimetylu niż placebo: 40% vs 31%. Odsetek obserwowanych infekcji był zbliżony w grupie interwencji badanej i w grupie kontrolnej (60% vs 56%). W badaniach klinicznych z randomizacją porównujących fumaran dimetylu z placebo obserwowano zbliżone odsetki zdarzeń ze strony układu moczowego i nerek, za wyjątkiem ketonurii, która występowała częściej w grupie leczonej aktywnie (21% vs 5%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania fumaranu dimetylu (Tecfidera) w porównaniu z innymi lekami immunomodulującymi finansowanymi aktualnie ze środków publicznych dla pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w ramach programu lekowego (interferon beta-1a: Avonex i Rebif; interferon beta-1b: Betaferon i Extavia oraz octan glatirameru: Copaxone). Wnioskodawca założył finansowanie fumaranu dimetylu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu: *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)*, co wiąże się z włączeniem go do obowiązującego programu lekowego poprzez jego modyfikację i rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla leczenia I linii stwardnienia rozsianego o produkt leczniczy Tecfidera (fumaran dimetylu).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności w 5-letnim horyzoncie czasowym uwzględniając równocześnie w ramach analizy wrażliwości 40-letni horyzont czasowy odzwierciedlający aktualną sytuację refundacyjną (brak ograniczenia czasowego do 5 lat dla leczenia immunomodulującego stwardnienia rozsianego w programie lekowym). W ramach przeprowadzonej analizy weryfikacyjnej Agencji oceniono jedynie analizę ekonomiczną w 40-letnim horyzoncie czasowym, której wyniki zaczerpnięto w dużej mierze bezpośrednio z modelu farmakoekonomicznego dostarczonego przez wnioskodawcę. Wyniki analizy wskazują, iż całkowity koszt leczenia fumaranem dimetylu w porównaniu do terapii z zastosowaniem innych leków immunomodulujących finansowanych obecnie ze środków publicznych kształtują się następująco:

- z perspektywy NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS koszt ten jest wyższy, a jego różnica waha się w zakresie od ok. [redacted] ([redacted] tys. PLN dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do ok. [redacted] . PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b);

- z uwzględnieniem RSS koszt leczenia fumaranem dimetylu również jest wyższy, a jego różnica waha się od ok. [redacted] PLN dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do ok. [redacted] dla porównania z Extavia (interferon beta-1b);
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent):
 - bez uwzględnienia RSS koszt leczenia fumaranem dimetylu jest wyższy o ok. [redacted] s. PLN dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do ok. [redacted] PLN w porównaniu z Extavia (interferon beta-1b);
 - z uwzględnieniem RSS, podobnie, koszt ten jest wyższy, a różnica waha się od ok. [redacted] PLN dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do ok. [redacted] PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b).

Wartość współczynnika ICUR oszacowana w wariancie podstawowym z perspektywy NFZ wynosi:

- bez uwzględnienia RSS od 197 941,97 PLN/QALY dla porównania z Copaxone (octan glatirameru) do 363 759,02 PLN/QALY dla porównania z Avonex (interferon beta-1a) oraz
- z uwzględnieniem RSS od 39 927,84 (57 312,50) PLN/QALY dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do 167 101,09 PLN/QALY dla porównania z Extavia (interferon beta-1b).

Wartość współczynnika ICUR oszacowana w wariancie podstawowym z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wynosi:

- bez uwzględnienia RSS od 159 363,59 PLN/QALY dla porównania z Avonex (interferon beta-1a) do 335 820,70 PLN/QALY dla porównania z Copaxone (octan glatirameru) oraz
- z uwzględnieniem RSS od 10 268,11 (27 652,77) PLN/QALY dla porównania z Rebif (interferon beta-1a) do 132 075,00 PLN/QALY dla porównania z Extavia (interferon beta-1b).

Progowe ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Tecfidera 120 mg x 14 kaps. oraz Tecfidera 240 mg x 56 kaps. oszacowane w 40-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem aktualnego proggu opłacalności kosztowej wynoszącego 119 577 PLN/QALY wynoszą niezależnie od RSS zaproponowanego przez wnioskodawcę:

- dla produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) 56 kaps. x 240 mg
 - z perspektywy NFZ [redacted] PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do [redacted] Copaxone (octan glatirameru)
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) od [redacted] PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do [redacted] PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru), natomiast dla
- dla produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) 14 kaps. x 120 mg
 - z perspektywy NFZ od [redacted] PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do [redacted] PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru) oraz
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) od [redacted] PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do [redacted] PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) związanych z refundacją produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD10 G35)”, w ramach którego obecnie finansowane są preparaty zawierające interferon beta-1a i interferon beta-1b oraz octan glatirameru. Oceniana technologia medyczna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, postulowane przez wnioskodawcę warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w obrębie, której znajdują się preparaty Tecfidera 14 kapsulek po 120 mg (inicjacja leczenia przez 7 pierwszych dni terapii) oraz Tecfidera 56 kapsulek po 240 mg (kontynuacja terapii). W ramach przeprowadzonej analizy uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia rzutów choroby. Według szacunków przedstawionych przez wnioskodawcę liczba chorych leczonych fumaranem dimetylu w latach 2015-2018 (horyzont analizy) będzie rosła od około [redacted] w pierwszym roku do około [redacted] w czwartym roku refundacji.

Wyniki analizy wykazały, że objęcie finansowaniem fumaranu dimetylu wiąże się z [redacted] po stronie płatnika publicznego. Koszty inkrementalne dla scenariusza podstawowego w wariancie nieuwzględniającym RSS dla produktu leczniczego Tecfidera wyniosą odpowiednio [redacted] w 2015 r., [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r. oraz [redacted] w 2018 r. Wdrożenie proponowanego przez wnioskodawcę RSS będzie generować [redacted] ci dla systemu ochrony zdrowia począwszy [redacted].

..., zaś w pierwszym roku finansowania (2015 r.) koszt inkrementalny związany z refundacją produktu leczniczego Tecfidera wyniesie [redacted] [redacted] będą wynikać, głównie z tytułu redukcji kosztu innych leków modyfikujących przebieg choroby (od ok. 5,5 mln zł w 2 roku do ok. 20,3 mln zł w 4 roku), wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w PL (od ok. 79,9 tys. zł do 801 tys. zł) oraz liczby rzutów SM leczonych szpitalnie (do ok. 260 tys. zł i 1,0 mln zł w latach 2015 i 2018).

Wyniki inkrementalne dla scenariuszy skrajnych przedstawione przez wnioskodawcę są zbieżne z wynikami scenariusza podstawowego. Dla wariantu minimalnego zakładającego mniejszy udział preparatu Tecfidera w rynku leków modyfikujących przebieg choroby finansowanych w ramach PL, objęcie refundacją preparatu Tecfidera bez RSS spowoduje [redacted] całkowitych wydatków płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku refundacji [redacted] w 4 roku. Natomiast w przypadku uwzględnienia RSS wystąpią [redacted] dla systemu ochrony zdrowia [redacted] w wysokości odpowiednio: [redacted]

W przypadku wariantu maksymalnego ([redacted] [redacted] w rynku leków modyfikujących przebieg choroby finansowanych w ramach PL) koszt bez RSS dla preparatu Tecfidera w stosunku do scenariusza istniejącego [redacted] odpowiednio o [redacted] w 2015 roku i o ok. [redacted] w 2018 roku. Wyniki analizy wariantu maksymalnego przy uwzględnieniu RSS dla preparatu Tecfidera wskazują na [redacted] całkowitych kosztów w pierwszym roku finansowania ocenianej technologii w wysokości [redacted] kosztów inkrementalnych [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy uzgodnionego projektu programu lekowego są zgodne z zapisami obecnego PL: „ Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35)”. Zostały jedynie poszerzone o części dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego. Tylko jeden ekspert praktyki klinicznej przedstawił uwagę dotyczącą braku solidnych rejestrów w Polsce, co utrudnia ocenę zapotrzebowania na leczenie.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych uwzględniających zastosowanie preparatu Tecfidera. Jest to najprawdopodobniej związane z niedawną datą rejestracji tego leku do leczenia SM w EMA. Odnaleziono informację że Tecfidera będzie uwzględniona w najnowszych wytycznych klinicznych NICE dotyczących leczenia SM, jednak nie zostały one jeszcze opublikowane.

Odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów. Wszystkie dokumenty odnosiły się pozytywnie do refundacji Tecfidera w leczeniu SM. Rekomendacje SMC oraz NICE z 2014 roku uwzględniają dostarczanie leku przez producenta po obniżonej cenie w ramach Programu Dostępu Pacjentów (ang. *Patient Access Scheme*). Natomiast NICE rekomenduje lek jedynie u chorych nieposiadających wysokoaktywnej lub szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego. Rekomendacja HAS z 2014 roku zaleca również refundację fumaranu dimetylu w leczeniu RRMS pomimo braku badań porównujących bezpośrednio lek Tecfidera z innymi lekami. Zalecany poziom odpłatności wynosi 65%. Pozytywna rekomendacja CDEC z 2013 roku zawęża docelową populację do pacjentów, którzy mają przeciwwskazanie do stosowania lub nie wykazują odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym INFB-1b oraz GA, a także znajdują się pod opieką neurologa posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu oraz leczeniu stwardnienia rozsianego.

13. Źródła

Piśmiennictwo

| Problem zdrowotny | |
|-------------------------------|---|
| Kurtzke 1983 | Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability statusscale (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 rozlane 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 Vo I.</i> 19/2010, nr 37, 55-60 http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf |
| Pugliatti 2006 | Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. <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 |
| Szczekliak 2013 | Szczekliak 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 SM 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 SM 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/rational_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&frazza=stwardnienie%20rozlane 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 | |
| Kawalec 2014 | Kawalec P, Mkrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. <i>Curr Neuropharmacol.</i> 2014;12(3):256-68 |
| Hutchinson 2014 | Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, Kurukulasuriya NC, Sarda SP, Agarwal S, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014;30(4):613-27 |
| Bar-Or 2013 | Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting |

Leczenie stwardnienia rozlanego u doroslych pacjentów w ramach programu lekowego

| | |
|---|--|
| | multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. <i>J Neurol.</i> 2013 Sep;260(9):2297-305 |
| Gold 2012 | Gold R, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 2012;367(12): 1098-1107 |
| Kappos 2014 | Kappos L, Gold R, Arnold DL, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. <i>Mult Scler.</i> 2014 Feb;20(2):243-52 |
| Hutchinson 2013 | Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. <i>J Neurol.</i> 2013 Sep;260(9):2286-96 |
| Fox 2013 | Fox RJ, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. <i>N Engl J Med</i> 2012;367(12):1087-97 |
| Kita 2014 | Kita M1, Fox RJ, Phillips JT, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. <i>Mult Scler.</i> 2014 Feb;20(2):253-7 |
| Bornstein 1987 | Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. <i>N Engl J Med.</i> 1987 Aug 13;317(7):408-14 |
| Johnson 1995 | Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, i wsp. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology.</i> 1995 Jul;45(7):1268-76 |
| Comi 2001 | Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging—measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. <i>Ann Neurol.</i> 2001 Mar;49(3):290-7 |
| Mikol 2008 | Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing SM Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2008 Oct;7(10):903-14 |
| Calabrese 2012 | Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2012 Apr;18(4):418-24 |
| Lublin 2013 | Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, Salter AR, Gustafson T, Wolinsky JS. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. <i>Ann Neurol</i> 2013, 73:327-340 |
| Lindsey 2012 | Lindsey JW, Scott TF, Lynch SG, Cofield SS, Nelson F, Conwit R, Gustafson R, Cutter GR, Wolinsky JS, Lublin FD, and the CombiRx Investigators Group. The CombiRx trial of combined therapy with interferon and glatiramer acetate in relapsing remitting MS: Design and baseline characteristics. <i>Mult Scler Relat Disord</i> 2012, 1(2): 81–86 |
| O'Connor 2009 | O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. <i>Lancet Neurol.</i> 2009 Oct;8(10):889-97 |
| Cadavid 2009 | Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of SM with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. <i>Neurology.</i> 2009 Jun 9;72(23):1976-83 |
| De Stefano 2012 | De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE study. <i>J Neurol Sci.</i> 2012 Jan 15;312(1-2):97-101 |
| De Stefano 2010 | De Stefano N, Curtin F, Stubinski B, et al. Rapid benefits of a new formulation of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. <i>Mult Scler.</i> 2010 Jul;16(7):888-92 |
| Kappos 2011 | Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. <i>Lancet.</i> 2011 Nov 19;378(9805):1779-87 |
| Jacobs 1996 | Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). <i>Ann Neurol.</i> 1996 Mar;39(3):285-94 |
| Ebers 1998 | Ebers GC, Rice G, Lesaux J, Paty D, Oger J, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. <i>Lancet.</i> 352(9139): 1498-1504 |
| Cohen 2010 | Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010 Apr;26(4):827-38. |
| Vollmer 2014 | Vollmer TL, Sorensen PS, Selmaj K, Zipp F, Havrdova E, Cohen JA, Sasson, N, Gilgun-Sherki Y, Arnold DL. A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. <i>J. Neurol</i> 2014, 261, 773-783. |
| The IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993 | Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology.</i> 1993 Apr;43(4):655-61 |
| Paty 1993 | Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. <i>Neurology.</i> 1993 Apr;43(4):662-7 |
| Knobler 1993 | Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. <i>J Interferon Res.</i> 1993 Oct;13(5):333-40 |
| Wroe 2005 | Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. <i>J Int Med Res.</i> 2005 May-Jun;33(3):309-18 |

Analiza ekonomiczna

AOTM 2007 Agencja Oceny Technologii Medycznych (we współpracy z School of Health and Related Research – SchARR,

| | |
|----------------------------------|---|
| | Uniwersytet w Sheffield), <i>Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce</i> , Warszawa 2007. |
| Gani 2008 | Gani R., Giovannoni G., Bates D. i in., Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK, <i>Pharmacoeconomics</i> . 2008;26(7):617-27 |
| Orlewska 2005 | Orlewska E., Mierzejewski P., Zaborski J., i in., A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease, <i>European Journal of Neurology</i> 2005, 12: 31-39 |
| Pokorski 1997 | Pokorski R.J. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. <i>J Insur Med</i> . 1997;29(2):101-6 |
| Patzold 1982 | Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 SM patients from 1976-1980. <i>Acta Neurol Scand</i> . 1982 Apr;65(4):248-66. |
| Rekomendacje refundacyjne | |
| SMC 2014 | Scottish Medicines Consortium. Dimethyl fumarate - 120mg, 240mg gastro-resistant hard capsules (Tecfidera) No. (886/13), 7 marca 2014, (strona internetowa: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/M_Scottish_Medicine_Consortium_Web_Data_Audit_advice_Advice_by_Year_2014_No.4_-_April_2014_dimethyl_fumarate_Tecfidera_FINAL_July_2013_Amended_03.04.14_for_website.pdf , data dostępu 10.11.2014) |
| NICE 2014 | National Institute for Health and Care Excellence. Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 320, sierpień 2014, (strona internetowa: http://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources/guidance-dimethyl-fumarate-for-treating-relapsing-remitting-multiple-sclerosis-pdf , data dostępu 10.11.2014) |
| HAS 2014 | Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. AVIS 7 mai 2014- TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante B/14 (CIP : 34009 274 978 8 9) TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante B/56 (CIP : 34009 274 979 4 0), 7 maja 2014 (strona internetowa: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf , data dostępu 10.11.2014) |
| PBAC 2013 | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dimethyl Fumarate, capsules, 120 mg and 240 mg, Tecfidera®, lipiec 2013 (strona internetowa: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/dimethyl-fumarate-psd-07-2013.pdf , data dostępu 10.11.2014) |
| CDEC 2013 | The Canadian Drug Expert Committee. DIMETHYL FUMARATE (Tecfidera — Biogen Idec Canada Inc.) Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, 25 września 2013 (strona internetowa: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Tecfidera_September_30-13.pdf , data dostępu 10.11.2014) |

14. Załączniki

- Zal. 1. Wójcik A., Golicki D., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego; Analiza problemu decyzyjnego; HealthQuest Warszawa 2014;
- Zal. 2. Jaśkowiak K., Wójcik A., Golicki D., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego; Analiza kliniczna; HealthQuest Warszawa 2014;
- Zal. 3. Dworakowska I., Golicki D., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego; Analiza ekonomiczna; HealthQuest Warszawa 2014;
- Zal. 4. Golicki D., Jaśkowiak K., Dworakowska I., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego; Analiza wpływu na budżet; HealthQuest Warszawa 2014;
- Zal. 5. Dworakowska I., Golicki D., Niewada M.; Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego; Analiza racjonalizacyjna; HealthQuest Warszawa 2014

15. Aneks

Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fumaranu dimetylu (Tecfidera) z innymi lekami immunomodulującymi w 40-letnim horyzoncie czasowym

| Zmiana uwzględniona względem analizy podstawowej - kategorie | Avonex (interferon beta-1a) | | Rebif 44* [^] (interferon beta-1a) | | Betaferon (interferon beta-1b) | | Extavia (interferon beta-1b) | | Copaxone (octan glatirameru) | |
|---|--------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] |
| | | cena progowa [§] Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa [§] Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa [§] Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa [§] Tecfidera 120 mg [PLN] | | |
| Perspektywa NFZ | | | | | | | | | | |
| bez RSS | | | | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | 363 759,02 | | 323 589,17 (340 973,83) | | 256 496,96 | | 275 390,72 | | 197 941,97 | |
| Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 428 104,12 | | 387 534,29 (408 354,37) | | 309 040,64 | | 331 804,80 | | 241 750,92 | |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 17,69 | -2,35 | 19,76 (19,76) | -1,82 | 20,49 | -5,72 | 20,49 | -6,04 | 22,13 | -4,14 |
| Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 303 946,83 | | 275 340,74 (288 095,59) | | 203 697,41 | | 218 226,10 | | 158 090,33 | |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | -16,44 | 1,63 | -14,91 (-15,51) | -0,11 | -20,58 | 7,26 | -20,76 | 7,58 | -20,13 | 4,96 |
| Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | 230 024,23 | | 195 130,00 (205 613,26) | | 154 292,70 | | 165 658,02 | | 115 484,96 | |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | -36,76 | 9,07 | -39,70 (39,70) | 7,25 | -39,85 | 22,29 | -39,85 | 23,55 | -41,66 | 16,33 |
| Horyzont czasowy 20 lat | 435 854,33 | | 402 084,19 (424 387,68) | | 319 356,70 | | 342 997,37 | | 251 422,45 | |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 19,82 | -2,20 | 24,26 (24,46) | -1,56 | 24,51 | -6,32 | 24,55 | -6,67 | 27,02 | -4,54 |
| Zmiana użyteczności dla EDSS | 373 183,18 | | 332 722,28 (350 597,62) | | 265 621,69 | | 285 187,59 | | 205 646,49 | |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 2,59 | -0,39 | 2,82 (2,82) | -0,30 | 3,56 | -1,16 | 3,56 | -1,22 | 3,89 | -0,86 |
| Bez uwzględnienia AE | 486 709,09 | | 407 245,54 (429 129,57) | | 286 513,94 | | 307 623,33 | | 200 998,38 | |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 33,80 | -3,94 | 25,85 (25,85) | -2,26 | 11,70 | -3,52 | 11,70 | -3,71 | 1,54 | -0,35 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia | 363 343,11 | | 385 203,85 (412 373,13) | | 247 599,18 | | 263 353,66 | | 196 474,76 | |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Zmiana uwzględniona względem analizy podstawowej - kategorie | Avonex (interferon beta-1a) | | Rebif 44* ^A (interferon beta-1a) | | Betaferon (interferon beta-1b) | | Extavia (interferon beta-1b) | | Copaxone (octan glatirameru) | |
|--|--------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] |
| | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -0,11 | 0,12 | 19,04 (20,94) | 0,76 | -3,47 | 1,90 | -4,37 | 2,87 | -0,74 | -0,30 |
| Struktura udziału leków w II linii | 363 984,14 | | 314 519,39 (331 502,76) | | 262 721,57 | | 281 975,71 | | 201 389,88 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 0,06 | -0,01 | -2,80 (-2,78) | 0,41 | 2,43 | -1,00 | 2,39 | -1,05 | 1,74 | -0,46 |
| Koszty rzutu – zmniejszenie wartości o 19% | 366 717,89 | | 325 758,43 (343 143,09) | | 257 029,72 | | 275 923,48 | | 198 508,04 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 0,81 | -0,39 | 0,67 (0,64) | -0,20 | 0,21 | -0,15 | 0,19 | -0,16 | 0,29 | -0,11 |
| Koszty rzutu – zwiększenie wartości o 19% | 360 800,15 | | 321 419,91 (338 804,57) | | 255 964,20 | | 274 857,95 | | 197 375,89 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -0,81 | 0,39 | -0,67 (-0,64) | 0,20 | -0,21 | 0,15 | -0,19 | 0,16 | -0,29 | 0,11 |
| z RSS | | | | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | 141 466,49 | X | 39 927,84 (57 312,50) | X | 148 207,34 | X | 167 101,09 | X | 65 655,16 | X |
| Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 166 490,40 | X | 47 818,07 (68 638,14) | X | 178 567,77 | X | 201 331,93 | X | 80 186,11 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 17,69 | X | 19,76 (19,76) | X | 20,49 | X | 20,49 | X | 22,13 | X |
| Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 127 040,80 | X | 60 068,43 (72 823,28) | X | 121 717,40 | X | 136 246,09 | X | 60 958,40 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -10,20 | X | 50,44 (27,06) | X | -17,87 | X | -18,46 | X | -7,15 | X |
| Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | 89 456,80 | X | 24 077,20 (34 560,45) | X | 89 152,36 | X | 100 517,68 | X | 38 305,08 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -36,76 | X | -39,70 (-39,70) | X | -39,85 | X | -39,85 | X | -41,66 | X |
| Horyzont czasowy 20 lat | 166 512,31 | X | 39 349,71 (61 653,20) | X | 183 620,73 | X | 207 261,41 | X | 80 631,90 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 17,70 | X | -1,45 (7,57) | X | 23,89 | X | 24,03 | X | 22,81 | X |
| Zmiana użyteczności dla EDSS | 145 131,55 | X | 41 054,78 (58 930,11) | X | 153 479,73 | X | 173 045,62 | X | 68 210,66 | X |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Zmiana uwzględniona względem analizy podstawowej - kategorie | Avonex (interferon beta-1a) | | Rebif 44* ^A (interferon beta-1a) | | Betaferon (interferon beta-1b) | | Extavia (interferon beta-1b) | | Copaxone (octan glatirameru) | |
|--|--------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] |
| | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 2,59 | X | 2,82 (2,82) | X | 3,56 | X | 3,56 | X | 3,89 | X |
| Bez uwzględnienia AE | 189 262,89 | X | 50 141,06 (57 216,68) | X | 165 544,86 | X | 186 654,26 | X | 66 740,48 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 33,79 | X | 25,58(-0,17) | X | 11,70 | X | 11,70 | X | 1,65 | X |
| Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia | 140 619,99 | X | 219,61 (27 388,90) | X | 141 085,35 | X | 156 839,84 | X | 69 215,30 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -0,60 | X | -99,45 (-52,21) | X | -4,81 | X | -6,14 | X | 5,42 | X |
| Struktura udziału leków w II linii | 141 577,79 | X | 37 405,90 (54 389,26) | X | 152 366,42 | X | 171 620,56 | X | 67 400,45 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 0,08 | X | -6,32 (-5,10) | X | 2,81 | X | 2,70 | X | 2,66 | X |
| Koszty rzutu – zmniejszenie wartości o 19% | 144 425,36 | X | 42 097,10 (59 481,76) | X | 148 740,10 | X | 167 633,86 | X | 66 221,23 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 2,09 | X | 5,43 (3,78) | X | 0,36 | X | 0,32 | X | 0,86 | X |
| Koszty rzutu – zwiększenie wartości o 19% | 138 507,62 | X | 37 758,59 (55 143,24) | X | 147 674,57 | X | 166 568,33 | X | 65 089,09 | X |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -2,09 | X | -5,43 (-3,78) | X | -0,36 | X | -0,32 | X | -0,86 | X |
| Perspektywa wspólna NFZ + pacjent | | | | | | | | | | |
| bez RSS | | | | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | 335 820,70 | | 293 929,44 (311 314,09) | | 221 470,86 | | 240 364,62 | | 159 363,59 | |
| Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 395 223,81 | | 352 013,44 (372 833,51) | | 266 839,41 | | 289 603,57 | | 194 634,30 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 17,69 | -1,24 | 19,76 (19,76) | -1,04 | 20,49 | -3,18 | 20,49 | -3,34 | 22,13 | -2,43 |
| Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 274 376,13 | | 243 830,15 (256 585,00) | | 169 337,64 | | 183 866,33 | | 121 231,33 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -18,30 | 3,81 | -17,04 (-17,58) | 1,70 | -23,54 | 11,61 | -23,51 | 12,13 | -23,93 | 8,26 |
| Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i | 212 357,34 | | 177 244,66 | | 133 223,17 | | 144 588,49 | | 92 977,24 | |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Zmiana uwzględniona względem analizy podstawowej - kategorie | Avonex (interferon beta-1a) | | Rebif 44* ^A (interferon beta-1a) | | Betaferon (interferon beta-1b) | | Extavia (interferon beta-1b) | | Copaxone (octan glatirameru) | |
|--|--------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] |
| | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | |
| 0% dla efektów zdrowotnych | | | (187 727,91) | | | | | | | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -36,76 | 9,89 | -39,70 (-39,70) | 7,85 | -39,85 | 22,87 | -39,85 | 24,06 | -41,66 | 16,91 |
| Horyzont czasowy 20 lat | 403 724,89 | | 367 121,04 (389 424,53) | | 277 038,05 | | 300 678,72 | | 203 552,38 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 20,22 | -1,28 | 24,90 (24,09) | -1,00 | 25,09 | -4,06 | 25,09 | -4,27 | 27,73 | -3,08 |
| Zmiana użyteczności dla EDSS | 344 521,04 | | 302 225,42 (320 100,75) | | 229 349,56 | | 248 915,46 | | 165 566,53 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 2,59 | 0,66 | 2,82 (2,82) | 0,44 | 3,56 | 1,07 | 3,56 | 1,13 | 3,89 | 0,67 |
| Bez uwzględnienia AE | 449 344,90 | | 369 897,91 (391 781,94) | | 247 383,29 | | 268 492,69 | | 161 841,26 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 33,81 | -2,80 | 25,85 (25,85) | -1,47 | 11,70 | -1,13 | 11,70 | -1,19 | 1,55 | 1,14 |
| Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia | 335 899,46 | | 360 553,16 (387 722,45) | | 212 206,63 | | 227 961,12 | | 158 167,33 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 0,02 | 1,09 | 22,67 (24,54) | 0,45 | -4,18 | 4,17 | -5,16 | 5,17 | -0,75 | 1,42 |
| Struktura udziału leków w II linii | 336 046,08 | | 284 643,52 (301 626,88) | | 227 603,31 | | 247 002,97 | | 162 801,56 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 0,07 | 1,03 | -3,16 (-3,11) | 1,23 | 2,77 | 1,03 | 2,76 | 1,09 | 2,16 | 0,96 |
| Koszty rzutu – zmniejszenie wartości o 19% | 338 779,57 | | 296 098,69 (313 483,35) | | 222 003,62 | | 240 897,38 | | 159 929,67 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | 0,88 | 0,67 | 0,74 (0,70) | 0,54 | 0,24 | 2,01 | 0,22 | 2,11 | 0,36 | 1,38 |
| Koszty rzutu – zwiększenie wartości o 19% | 332 861,83 | | 291 760,18 (309 144,84) | | 220 938,10 | | 239 831,86 | | 158 797,52 | |
| Różnica względem analizy podstawowej [%] | -0,88 | 1,42 | -0,74 (-0,70) | 0,94 | -0,24 | 2,28 | -0,22 | 2,40 | -0,36 | 1,58 |
| z RSS | | | | | | | | | | |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Zmiana uwzględniona względem analizy podstawowej - kategorie | Avonex (interferon beta-1a) | | Rebif 44 ^{AA} (interferon beta-1a) | | Betaferon (interferon beta-1b) | | Extavia (interferon beta-1b) | | Copaxone (octan glatirameru) | |
|---|--------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa ^S Tecfidera 240 mg [PLN] |
| | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa ^S Tecfidera 120 mg [PLN] | | |
| Analiza podstawowa | 113 528,17 | X | 10 268,11 (27 652,77) | X | 113 181,24 | X | 132 075,00 | X | 27 076,79 | X |
| Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 133 610,09 | X | 12 297,21 (33 117,29) | X | 136 366,54 | X | 159 130,71 | X | 33 069,48 | X |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 17,69 | X | 19,76 (19,76) | X | 20,49 | X | 20,49 | X | 22,13 | X |
| Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych | 97 470,10 | X | 28 557,84 (41 312,69) | X | 87 357,63 | X | 101 886,32 | X | 24 099,40 | X |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | -14,14 | X | 178,12 (49,40) | X | -22,82 | X | -22,86 | X | -11,00 | X |
| Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | 71 789,91 | X | 6 191,85 (16 675,11) | X | 68 082,83 | X | 79 448,15 | X | 15 797,37 | X |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | -36,76 | X | -39,70 (-39,70) | X | -39,85 | X | -39,85 | X | -41,66 | X |
| Horyzont czasowy 20 lat | 134 382,86 | X | 4 386,56 (26 690,05) | X | 141 302,08 | X | 164 942,75 | X | 32 761,83 | X |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 18,37 | X | -57,28 (-3,48) | X | 24,85 | X | 24,89 | X | 21,00 | X |
| Zmiana użyteczności dla EDSS | 116 469,42 | X | 10 557,92 (28 433,25) | X | 117 207,60 | X | 136 773,49 | X | 28 130,70 | X |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 2,59 | X | 2,82 (2,82) | X | 3,56 | X | 3,56 | X | 3,89 | X |
| Bez uwzględnienia AE | 151 898,70 | X | 12 850,95 (34 734,98) | X | 126 415,37 | X | 147 504,15 | X | 27 571,40 | X |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 33,80 | X | 25,15 (26,61) | X | 11,69 | X | 11,68 | X | 1,83 | X |
| Odsetek pacjentów zaprzestających leczenia | 113 176,34 | X | Tecfidera dominuje (2 738,21) | X | 105 692,81 | X | 121 447,29 | X | 30 907,86 | X |
| <i>Różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | -0,31 | X | nd (-90,10) | X | -6,62 | X | -8,05 | X | 14,15 | X |
| Struktura udziału leków w II linii | 113 639,73 | X | 7 530,03 (24 513,39) | X | 117 393,68 | X | 136 647,82 | X | 28 812,13 | X |
| <i>różnica względem analizy podstawowej [%]</i> | 0,10 | X | -26,67 (-11,35) | X | 3,72 | X | 3,46 | X | 6,41 | X |
| Koszty rzutu – zmniejszenie wartości o 19% | 116 487,04 | X | 12 437,37 (29 822,02) | X | 113 714,00 | X | 132 607,76 | X | 27 642,86 | X |

Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego

| Zmiana uwzględniona względem analizy podstawowej - kategorie | Avonex (interferon beta-1a) | | Rebif 44* [^] (interferon beta-1a) | | Betaferon (interferon beta-1b) | | Extavia (interferon beta-1b) | | Copaxone (octan glatirameru) | |
|--|--------------------------------|--|--|--|-----------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] | ICUR [PLN/QALYG] | cena progowa [§] Tecfidera 240 mg [PLN] |
| | | cena progowa [§] Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa [§] Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa [§] Tecfidera 120 mg [PLN] | | cena progowa [§] Tecfidera 120 mg [PLN] | | |
| różnica względem analizy podstawowej [%] | 2,61 | X | 21,13 (7,84) | X | 0,47 | X | 0,40 | X | 2,09 | X |
| Koszty rzutu – zwiększenie wartości o 19% | 110 569,30 | X | 8 098,85 (25 483,51) | X | 112 648,48 | X | 131 542,24 | X | 26 510,72 | X |
| różnica względem analizy podstawowej [%] | -2,61 | X | -21,13 (-7,84) | X | -0,47 | X | -0,40 | X | -2,09 | X |

[§] Dla progu opłacalności kosztowej 119 577 PLN/QALY, dla dożywnego horyzontu czasowego, na podstawie modelu dostarczonego przez wnioskodawcę w wersji elektronicznej. Cena progowa Tecfidera pozostaje bez zmian niezależnie od zaimplementowania bądź nie RSS, dlatego przedstawiono ją tylko w jednym z wariantów.

* W związku z niewielkim wpływem zmiany ceny Rebif na wnioskowanie z analizy ekonomicznej, w analizie wrażliwości cen progowych przedstawiono jedynie wariant oszacowany przez wnioskodawcę, bez korekty ceny Rebif zgodnie z Wykazem leków refundowanych na dzień 1 listopada 2014 roku.

[^] Wartości przedstawione w nawiasach stanowią oszacowania alternatywne AOTM uwzględniające aktualną cenę produktu leczniczego Rebif 44µg, zgodną z Wykazem leków refundowanych na dzień 1 listopada 2014 roku.