



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Aubagio (teryflunomid)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem
(ICD-10: G35)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-6/2015

Data ukończenia: 03 kwietnia 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AE – analiza ekonomiczna Wnioskodawcy
AKL – analiza kliniczna leczenia
ALAT – alaninotransferaza
AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR – ang. <i>annual relapse rate</i> , roczna częstość rzutów choroby
AspAT – ang. <i>aspartate transaminase</i> , aminotransferaza asparaginianowa
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWB – analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy
BG-12 – fumaran dimetylu, Tecfidera
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHMP – Committee for Medicinal Products for Human Use
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – ang. <i>confidence interval</i> , przedział ufności
CRD – ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA – ang. <i>combined unique active lesions</i> , skumulowana liczba aktywnych zmian
EDSS – ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> , Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go
EMA – ang. <i>European Medicines Agency</i> , Europejska Agencja Leków
FDA – ang. <i>Food and Drug Administration</i> , Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIS – ang. <i>Fatigue Impact Scale</i> , skala oddziaływania zmęczenia
FS – ang. <i>functional system</i> , układ czynnościowy
GA – ang. <i>glatiramer acetate</i> , octan glatirameru
Gd – gadolin
GGN – górna granica normy
HR – ang. <i>hazard ratio</i> , hazard względny
i.m. – łac. <i>injectio intramuscularis</i> , iniekcja domięśniowa
ICUR – ang. <i>incremental cost utility ratio</i> , inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności
IFNB – interferon beta
INFB-1a – interferon beta-1b
INFB-1b – interferon beta-1a
IS – istotny statystyczne
ITT – ang. <i>intention-to-treat</i> , populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVR – ang. <i>Interactive Voice Response</i> , system telekomunikacyjny, umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej
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. <i>mean difference</i> , średnia różnica
MedDRA – ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> , MedDRA, system klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
mITT – ang. <i>modified intention-to-treat</i> , zmodyfikowana populacja ITT
mmHG – milimetr słupa rtęci
MRI – ang. <i>magnetic resonance imaging</i> , obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS, SM – ang. <i>multiple sclerosis</i> /łac. <i>sclerosis multiplex</i> , stwardnienie rozsiane
MTC – ang. <i>mixed treatment comparison</i> , metoda metaanalizy sieciowej
MTR – ang. <i>magnetization transfer ratio</i> , współczynnik transferu magnetyzacji
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , Brytyjska agencja HTA
NNT – ang. <i>numer needed to treat</i> , liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
OR – ang. <i>odds ratio</i> , iloraz szans
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PBRER – ang. <i>Periodic benefit-risk evaluation report</i>
Pismo ws. minimalnych – pismo znak: MZ-PLR-4610-851(4)/MKR/14 z dnia 16.02.2015 r. przekazane Wnioskodawcy przez MZ, w którym wskazano niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, analiz HTA względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań
PL – program lekowy
PLC – placebo
PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy
PRAC – ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> , Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PSUR – ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , okresowy rejestr działań niepożądanych
QALY – ang. <i>quality adjusted life years</i> , lata życia skorygowane o jakość
RCT – ang. <i>randomized clinical trial</i> , randomizowane badanie kliniczne
RD – ang. <i>risk difference</i> , różnica ryzyka
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. <i>relative risk</i> , ryzyko względne

RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne

RRMS – ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*, rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego

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

s.c. – ang. *subcutaneous*, iniekcja podskórna

SD – ang. *standard difference*, odchylenie standardowe

SE – ang. *standard error*, błąd standardowy

SF-36 – ang. *Short Form Health Survey*, kwestionariusz oceny stanu zdrowia

SMC – Scottish Medicines Consortium

SPMS – ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*, wtórnie postępujące stwardnienie rozlane

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

TER – teryflunomid

TSQM – ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*, kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia

UC – układ czynnościowy

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 2015 r., poz. 345.)

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.)

VEP – ang. *visual evoked potentials*, wywołane potencjały wzrokowe

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	19
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	19
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3. Ocena analizy klinicznej	22
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
4. Ocena analizy ekonomicznej	49
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	49
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
6.1.1. Obliczenia własne Agencji.....	60
7. Ocena analizy wpływu na budżet	62
7.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
7.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
7.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	69

7.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	69
7.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	72
8. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	74
9. Uwagi do zapisów programu lekowego	74
10. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
11. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	76
11.1. Rekomendacje kliniczne	76
11.2. Rekomendacje refundacyjne	76
11.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	79
12. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	79
13. Opinie ekspertów.....	81
14. Kluczowe informacje i wnioski	84
15. Źródła.....	90
16. Załączniki	92

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-4610-445(5)/KK/14
z dnia 26.01.2015 r.

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Aubagio, teriflunomide, tabl. powl., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170;

Wnioskowane wskazanie: *1-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.*

Komentarz Agencji: Wnioskodawca wnioskuje o włączenie przedmiotowego leku do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego teryflunomidem (ICD-10: G35)”.

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

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

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

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17,
00-203 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie
F-75008 Paris
France

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Bayer Pharma AG. - Betaferon (interferon beta-1b);
Novartis Europharm Ltd - Extavia (interferon beta-1b);
Biogen Idec Limited – Avonex (interferon beta-1a);
Merck Serono Europe Ltd. - Rebif (interferon beta-1a);
Teva Pharmaceuticals Ltd. – Copaxone (octan glatirameru).

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Aubagio, teriflunomide, tabl. powl., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170, stosowanego w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlanie o przebiegu rzutowo-remisyjnym w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozlanego teryflunomidem (ICD-10: G35)", zostały przekazane do Agencji dnia 26 stycznia 2015 r. pismem znak MZ-PLA-4610-445(5)/KK/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Pismem z dnia 12 lutego 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-6/MDa/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 16 lutego 2015 r., znak MZ-PLR-4610-851(4)/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 09.03.2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-4610-851(5)/MKR/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Należy zauważyć, iż zgodnie z wnioskiem o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), przy czym w przedłożonych wraz z wnioskiem analizach (AE i AWB) wyniki podano zarówno z jak i bez instrumentu dzielenia ryzyka. Powyższa nieścisłość została wskazana w Piśmie ws. niespełnienia minimalnych wymagań. W nadesłanych przez wnioskodawcę uzupełnieniach nie przedstawiono już wyników AE i AWB z uwzględnieniem RSS, w związku z czym są one zgodne ze złożonym Wnioskiem o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu.

Ostatecznie weryfikacji Agencji poddano następujące analizy i dokumenty przekazane przez wnioskodawcę:

- [REDAKTOWANE], „Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego (RRMS)” - Analiza Problemu Decyzyjnego z Analizą Klinikzną, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, wrzesień 2014;
- [REDAKTOWANE] „Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlanie o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS)” - Analiza Ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, marzec 2015;
- [REDAKTOWANE], „Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlanie o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS)” - Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, marzec 2015;
- [REDAKTOWANE], „Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlanie o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS)” - Analiza Racjonalizacyjna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, marzec 2015;
- Odpowiedź Wnioskodawcy na uwagi Prezesa AOTMiT do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Aubagio.

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

Produkt leczniczy Aubagio (teriflunomide) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji były inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu stwardnienia rozlanego (SM). Dotyczyły one technologii finansowanych obecnie ze środków publicznych w ramach

Leczenie stwardnienia rozсіяnego teryflunomidem (ICD-10: G35)

programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (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). Oceniano również substancję fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera), który nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

Szczegółowe przedstawienie powyższych stanowisk znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 1. Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Interferon beta -1a (Avonex, Rebif)		
<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>Zalecenia: 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>Uzasadnienie: Stosowanie interferonów, w tym interferonu beta-1a jest powszechnie akceptowaną i przyjętą technologią we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Na podstawie wielośrodkowego badania randomizowanego o wysokiej jakości oraz licznych, kilkunastoletnich obserwacyjnych badań klinicznych udokumentowano, że stosowanie interferonów w I linii leczenia, w tym także interferonu beta-1a, w pływa 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>Zalecenia: 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>Uzasadnienie: 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 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>
<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>Zalecenia: 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>Uzasadnienie: Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w I linii (...)</p>	<p>Zalecenia: „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>Uzasadnienie: 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>
Interferon beta -1b (Betaferon, Extavia)		
<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>Zalecenia: 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 i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne. Rada nie wnosi uwag do programu lekowego. Rada wnosi o przedstawienie instrumentu</p>	<p>Zalecenia: 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>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność wprowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy interferonem beta-1b w terapii postaci rzutowo-</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>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 leczeniu stwardnienia rozlanego.</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>remisyjnej stwardnienia rozlanego.</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 rozlanego (...), 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 rozlanego, 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 I linii leczenia stwardnienia rozlanego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkunastoletnim została częściowo wykazana w badaniach klinicznych i uważa się iż u części osób terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, (...), w ramach wnioskowanego 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 Betaferon (...) i wydawanie go pacjentom w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60. miesiąca terapii, we wskazaniu: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozlanego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.</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.¹</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje pozytywne stanowisko odnośnie finansowania Interferon beta 1-a w ramach TPZ leczenia stwardnienia rozlanego.</p> <p>Zmiany w zapisach TPZ dotyczą min. obniżenia wieku dla terapii poniżej 16 roku</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego”, 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>

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	życia i wydłużenia maksymalnego czasu leczenia do 5 lat.	
<p>Stanowisko RK nr 85/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 70/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p>	<p><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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Negatywne stanowisko Rady ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji programu</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących.</p> <p><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..</p>
<p>Uchwała RK nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r.</p>	<p><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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Interferon beta 1-a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.</p>	<p>nd</p>
Octan glatirameru (Copaxone)		
<p>Stanowisko RP nr 130/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p> <p>Rek Prezesa Agencji nr 117/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p>	<p><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.</p> <p><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.</p> <p>W opinii wszystkich krajowych ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej SM powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia (...)</p>	<p><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.</p> <p><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..</p>
<p>Stanowisko RP nr 47/2012 z dn. 13 sierpnia 2012 r.</p>	<p><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</p>	<p><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</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rek. Prezesa Agencji nr 39/2012 z dn. 13 sierpnia 2012 r.	beta", z obnizeniem wieku pacjentów kwalif kowanych 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	(glatirameri acetat) w 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 obnizenia 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
Fumaran dimetylu (Tecfidera)		
Stanowiska RP nr 351/2014 i 352/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r. Rek. Prezesa Agencji nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecfidera (...), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego u dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. <u>Uzasadnienie:</u> (...) Obecnie, dobrej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego w porównaniu z placebo. Co istotne, jest to lek stosowany doustnie. Brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, pochodzących z bezpośrednich badań porównawczych, wskazujących jednoznacznie na przewagę leczenia fumaranem dimetylu nad komparatorami stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozlanego. (...) Brak jest wyników obserwacji długoterminowej chorych leczonych fumaranem dimetylu. Porównania z innymi komparatorami mają wyłącznie charakter pośredni (...). W analizach farmakoekonomicznych zwraca uwagę bardzo wysoki koszt terapii	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera (...), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G.35)”. <u>Uzasadnienie:</u> (...) Obecnie, na temat efektywności klinicznej fumaranu dimetylu względem aktywnej terapii w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego, można wnioskować jedynie na podstawie wyników porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej, które ze względu na ograniczenia metodyczne mogą być obciążone pewnym stopniem niepewności. Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność przeprowadzenia badań klinicznych nakierowanych na porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z aktywnym komparatorem, w których jednoznacznie potwierdzono by skuteczność fumaranu dimetylu. Dodatkowo, Prezes Agencji zwraca uwagę na wysoki koszt terapii fumaranem dimetylu w porównaniu do innych refundowanych obecnie technologii lekowych w ocenianym wskazaniu. (...)

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

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

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

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

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

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

[Źródło: Szczeklik 2014]

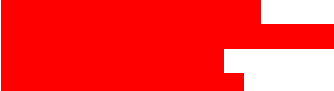
Epidemiologia

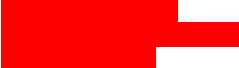
Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. U kobiet częstość występowania SM jest od 1,4 do 3,1 razy wyższa niż u mężczyzn. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys., zaś roczna zapadalność na stwardnienie rozsiane w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do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

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

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

Tabela 2. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
Prof.dr hab. n.med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy ds. Neurologii	Zapadalność: 3,0-3,5/100 000 populacji ogólnej; Chorobowość: 100/100 000 populacji ogólnej; Lekami 1-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 1-szej linii + jako 6-ty lek Aubagio można szacować, że będzie ona stosowana u ok. 150 chorych. Nawet uwzględniając preferencje chorych do leczenia lekami doustnymi, obowiązujące kryteria włączenia (pacjentki w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej antykoncepcji) będą ograniczać liczbę chorych kwalifikowanych do leczenia teryflunomidem.
	Ze względu na brak ogólnopolskiego rejestru chorych na SM (...) trudne jest dokładne określenie zapadalności i chorobowości pacjentów. Nawet dane na temat populacji wszystkich pacjentów różnią się dość znacznie – od 45 000 pacjentów ze wszystkimi postaciami SM do nawet 60 000. (...), do czasu utworzenia Ogólnopolskiego Rejestru Chorych na SM ocena ilości pacjentów kwalifikujących się do programu, jak również ocena efektywności programu leczenia w Polsce będzie utrudniona. (...). Dr Waldemar Broła (twórca rejestru w województwie świętokrzyskim) w swym artykule z 2013

Ekspert	Dane epidemiologiczne
	roku mówi o rocznie około 2 000 nowych rozpoznai SM. Obejmuje to jednak wszystkie postaci SM. Co roku leczenia immunomodulujacego wymagać może 1100 do 1700 osób (Potemkowski). Pełną populację osób z rzutowo-remisyjną postacią SM można szacować na podstawie ilości osób już leczonych (około 7000).
	Ponieważ brak dokładnych danych dotyczących całości populacji, podaje się od 45 do 60 tys. trudno oszacować grupę docelową. Teryflunomid ma takie same wskazanie jak pozostałe leki immunomodulacyjne pierwszej linii: aktywna, rzutowo remisyjna postać stwardnienia rozсіяnego

Etiologia i patogeneza

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

[Losy 2013, Szczeklik 2014]

Klasyfikacja

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

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

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

Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych objawów neurologicznych, które trwają powyżej 24 godz., gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia (najczęściej należy wykluczyć przypadki, gdy pogorszenie nastąpiło w przebiegu gorączki spowodowanej infekcją, albo mogące powstać w wyniku ostrego przegrzania organizmu przy gwałtownym przemęczeniu, po gorącej kąpeli, a także w wyniku urazu czy stresu). W tej postaci, po okresie utrzymywania się przez pewien czas objawów deficytu, następuje poprawa i wycofywanie się objawów chorobowych. Jest to najczęstsza postać choroby.

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

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

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

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

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

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

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

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

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
niedowłady piramidowe	90	25
zaburzenia czucia	85	35
zaburzenia koordynacji	70	15
zaburzenia kontroli zwieraczy	65	1
zaburzenia ostrości widzenia	60	15
zawroty głowy	60	25
oczopląs	50	5
skurcze mięśniowe	50	1
zespół 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 niedowładu czterokończynowego, z zajęciem ośrodka oddechowego w pniu mózgu;
- neuropatia Devica, od postaci typowej odróżniająca się lokalizacją ognisk demielinizacji w rdzeniu kręgowym; typowo występuje zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania, u pozostałych przebieg choroby ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny.

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmoczone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia². Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. (...) „Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. (...) Zakres objawów stwardnienia rozlanego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy” [Selmaj 2005].

[Źródło: Losy 2013, Selmaj 2005]

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

Tabela 4. Główne skale stosowane w ocenie stanu klinicznego chorych na SM [Źródło Kurtzke 1983, Walczak 2008]

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status</i>)	Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali: 0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany

² <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/20> (data dostępu:30.03.2015)

Nazwa skali	Opis skali
Scale) EDSS	<p>psychiczne, czynności narządu wzroku);</p> <p>1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS;</p> <p>2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) a bo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1);</p> <p>3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, a bo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1);</p> <p>4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) a bo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku;</p> <p>5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4;</p> <p>5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni);</p> <p>6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3);</p> <p>6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3).</p> <p>7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5);</p> <p>7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle ki ka FS jest w stopniu 4);</p> <p>8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach);</p> <p>9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4);</p> <p>9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/polykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4);</p> <p>10.0 Śmierć z powodu stwardnienia rozlanego.</p>
Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozlanym (ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>) MSFC	<p>Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych:</p> <p>a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW),</p> <p>b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg)</p> <p>c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).</p>

Diagnostyka

Diagnozowanie 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 prązków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. *Evoked Potentials* (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

[Źródło: *Diagnoza wstęp do stwardnienia rozсіяnego (SM) 2008*³]

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozсіяnego 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 2014, 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.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Aubagio, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170
Substancja czynna	teryflunomid
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. <i>Dihydroorotate dehydrogenase</i> , DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.

Źródło: *ChPL Aubagio* (data ostatniej aktualizacji: 28.11.2014)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego	06.09.2014

³ http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf (data dostępu 30.03.2015 r)

pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	
Wnioskowane wskazanie	I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlane o przebiegu rzutowo-remisyjnym
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	U osób dorosłych zalecane dawkowanie wynosi 14 mg doustnie raz na dobę.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> •Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; •Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha); •Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży; •Kobiety karmiące piersią; •Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z AIDS; •Pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością; •Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia; •Dializowani pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów; •Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym);
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

W Stanach Zjednoczonych FDA dnia 12.09.2012 r. dopuściła do obrotu preparat Aubagio we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać SM⁴.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego teryflunomidem (ICD-10: G35)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

Zródło: Dokumenty dołączone do wniosku o refundację

Opis proponowanego programu lekowego (PL)

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie stwardnienia rozlanego teryflunomidem (ICD-10: G35)”
Cel programu	Stosowanie w I-szej linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego terapii preparatem Aubagio (teryflunomid).
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria kwalifikacji do leczenia teryflunomidem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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;

⁴ www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm330859.pdf (data dostępu: 30.03.2015)

	<p>- uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji [określonego w PL – przypis analityka AOTMiT⁵];;</p> <p>- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji;</p> <p>- pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>Przeciwskazaniem do stosowania teryflunomidu jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; • ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha); • ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym; • ciężkie niedobory odporności; • znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość: <ul style="list-style-type: none"> ➢ hematokryt <24 % lub ➢ Całkowita liczba białych krwinek < 4 000 /μl lub ➢ Całkowita liczba neutrofilii \leq 1 500 /μl lub ➢ Liczba płytek krwi < 150 000 /μl; • ciężkie czynne zakażenia; • ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych; • ciężka hipoproteinemia. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na teryflunomid lub leflunomid; • przejście w postać wtórnie postępującą – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 miesięcy nie związane z aktywnością rzutową; • stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji); • podejrzenie uszkodzenia wątroby – należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN); • ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha); • ciąża, karmienie piersią lub niestosowanie skutecznych metod antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym; • ciężkie niedobory odporności; • znaczne zaburzenie czynności szpiku kostnego a bo znacząca niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość: <ul style="list-style-type: none"> ➢ hematokryt <24 % lub ➢ Całkowita liczba białych krwinek < 4 000 /μl lub ➢ Całkowita liczba neutrofilii \leq 1 500 /μl lub ➢ Liczba płytek krwi < 150 000 /μl; • ciężkie czynne zakażenia; • ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych; • ciężka hipoproteinemia;
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Leczenie teryflunomidem:</p> <p>U dorosłych zalecane dawkowanie wynosi 14 mg doustnie raz na dobę.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>Leczenie teryflunomidem:</p> <p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania biochemiczne w tym oceniające funkcje: nerek, wątroby i tarczycy; • badanie ogólne moczu; • morfologia krwi z rozmazem; • rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; • wzrokowe potencjały wywołane (WPW), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania; • w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym; • test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym; • pomiar ciśnienia tętniczego krwi <p>Monitorowanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania laboratoryjne, o których mowa powyżej wykonuje się: przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące; następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii, ciśnienia tętniczego krwi i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące; • rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 miesiącach leczenia;

⁵ W skład punktowego systemu kwalifikacji SM wchodzi: czas trwania choroby, liczba rzutów choroby w ostatnim roku oraz stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym.

	<ul style="list-style-type: none"> • badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 miesiącach leczenia.
Czas pozostania w programie	<p>Po 12 miesiącach trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba i ciężkość rzutów: 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego); • zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych: więcej niż jedna nowa zmiana Gf (+) lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. <p>Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego przeszukano (data wyszukiwania: 20.02.2015) 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.

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 rozlanego. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozlanym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego z placebo	PTN rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak IFNB-1a i IFNB-1b w leczeniu RRMS. Udowodniono skuteczność tych leków, która polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30 - 35% (29% dla GA po 2 latach terapii oraz 32% po kolejnych 11 miesiącach) oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Wymienia się leki o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM stosowane w pierwszej linii leczenia: rekombinowany IFNB-1a (Avonex), rekombinowany IFNB-1b (Betaferon, Extavia), naturalny IFNB-1a (Rebif) oraz octan glatirameru, GA (Copaxone) (pacjenci ambulatoryjni, od 12 r.ż). Leki te powodują stosunkowo niewiele objawów niepożądanych, które są łagodne. W wieloletnich obserwacjach potwierdzono dość dobrą skuteczność interferonów beta-1a, interferonów beta-1b i octanu glatirameru, wykazano brak narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii.
Niemcy Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006, 2008	Aktualne zalecenia terapeutyczne dotyczące eskalacji leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozlanym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	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 rozlanego	Badania fazy III	AWMF rekomenduje następujące leki w terapii RRMS: rekombinowane interferony beta-1b (Betaferon, Extavia) oraz interferony beta-1a (Avonex, Rebif), octan glatirameru (Copaxone) opierając się na ich udowodnionej w badaniach skuteczności (klasa I dowodów). Przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego powinno się omówić możliwe skutki uboczne w celu lepszego przestrzegania zaleceń przez pacjentów. Zaleca się monitorowanie leczenia.
Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence NICE 2013	Interferon beta i octan glatirameru w terapii stwardnienia rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności ekonomicznej	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.). 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.). W maju 2012 r. pojawił się szkic aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozlanego, treść sugeruje wzięcie pod uwagę części populacji pediatrycznej (powyżej 16 roku życia): Planowana data publikacji zaktualizowanych wytycznych: październik 2014 r.
Wielka Brytania Association of British Neurologists (ABN), 2009	Stwardnienie rozlane	Nie podano	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 remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia z nawracającym postacią stwardnienia rozlanego.
Dania Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende	Leczenie modyfikujące przebieg choroby – stwardnienie rozlane	Rekomendacja wydana na podstawie badania klinicznego III fazy	IRF rekomenduje stosowanie w I linii leczenia stwardnienia rozlanego w postaci rzutowo-remisyjnej interferonów beta-1b (Betaferon, Extavia), interferonów beta-1a (Avonex, Rebif) oraz octanu glatirameru (Copaxone), natomiast w II linii leczenia mogą być stosowane: natalizumab (Tysabri) oraz mitoksantron.

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
behandling af multipel sklerose (IRF), 2010			
Australia Royal Australian College of General Practitioners – RACGP 2011	Stwardnienie rozlane – diagnostyka, postępowanie, rokowanie	Badania kliniczne	RACGP wymienia leki stosowane w I linii leczenia RRMS: IFNB-1a, IFNB-1b, GA.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013	Stwardnienie rozlane-postać RRMS	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	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 rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III	AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu . W grupie IFN wyróżniono: IFN-beta-1b (Betaseron) oraz IFN-beta-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie IFN-beta, jak wykazano w badaniach, korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFN-beta jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał neutralizujących NAb w organizmie pacjenta. Zwraca się uwagę, że szybkość wytwarzania przeciwciał neutralizujących (NAB) jest 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, kladrybina, metotreksat czy 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 rozlane 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, interferonu beta 1a, octan glatirameru oraz natalizumebu w szczególnie ciężkich przypadkach.	Aubagio może częściowo zastępować produkty lecznicze stosowane do leczenia postaci rzutowo-remisyjnej SM-u, ale w najbliższym okresie bez wątplenia nie zostaną one w najbliższym czasie całkowicie zastąpione przez nowe leki.	W chwili obecnej najtańszą technologią są produkty lecznicze interferonu beta 1b.	Aktualnie skuteczność produktów leczniczych stosowanych w 1-szej linii leczenia takich jak interferon beta 1a i 1b oraz octan glatirameru jest porównywalna (podobna skuteczność jak Aubagio). Do tej grupy leków zalicza się również Tysabri (natalizumab), który	Zgodnie z opinią ekspertów, w chwili obecnej, zalecane są leki immunomodulujące (produkty lecznicze interferonu beta 1b i 1a oraz octan glatirameru) oraz immunosupresyjne Aubagio

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
				bez wątplenia aktualnie jest najbardziej skutecznym lekiem, ale zgodnie z obowiązującymi w naszym kraju zasadami jest on refundowany tylko u chorych z bardzo aktywną postacią choroby i tylko u tych u których nie stwierdza się przeciwciał przeciwko JCV.	(Teriflunomide), a w ciężkich przypadkach natalizumab.
[REDACTED]	Obecnie stosowane leczenie to program lekowy leczenia stwardnienia rozlanego, uwzględniający interferony alfa i beta oraz octan glatirameru. W przypadku CIS (Clinical Isolated Syndrome of MS) obecnie w Polsce nie prowadzi się aktywnego leczenia chorych na SM.	W przypadku postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego oceniana terapia może być traktowana jako komplementarna dla interferonów i octanu glatirameru. W przypadku CIS – byłaby to, zgodnie z zasadami refundacji w Polsce, jedyna przyjęta terapia.	Terapie interferonowe i octan glatirameru mają podobną cenę. Nie jest mi znana cena teriflunomidu.	Interferony i octan glatirameru i teriflunomide prezentują podobny profil skuteczności/bezpieczeństwa.	Teriflunomide uzyskał aprobatę agencji oceny technologii medycznych US Food and Drug Administration (FDA), aprobatę NICE National Institute for Health and care Excellence oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA), może więc być uznany za standard leczenia rzutowo-remisyjnej postaci SM.
[REDACTED]	Obecnie jako leki immunomodulacyjne pierwszego rzutu stosowane są interferony beta 1b, interferon beta 1a oraz octan glatirameru. Nie ma dokładnych danych dotyczących wielkości grup pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami.	Raczej nie należy przypuszczać, by teriflunomid zastąpił dotychczas stosowane leki pierwszego rzutu, jego skuteczność jest bowiem porównywalna. Jego profil bezpieczeństwa jest jednak mniej poznany, zatem – lekami z wyboru pozostaną interferony i octan glatirameru. Teriflunomid może jednak stanowić dobrą propozycję dla pacjentów, którzy z powodu skutków ubocznych lub innych względów medycznych nie mogą przyjmować wspomnianych wcześniej leków.	Obecnie we wspomnianym wskazaniu są stosowane interferony beta 1a i 1b oraz octan glatirameru. Mają one zbliżoną cenę, szczegółowe dane poniżej. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą przyjmować iniekcji ze względu na zbyt silne skutki uboczne lub inne względy medyczne, a nie kwalifikują się do leczenia lekami drugiego rzutu, najczęściej rezygnuje się z podawania leków immunomodulacyjnych. Ceny detaliczne za odtatnią opublikowaną listą leków refundowanych na dzień 1 stycznia 2015	Obecnie za najskuteczniejszy lek pierwszego rzutu w SM uznaje się Tecfidere (fumaran dimetylu). Ekspert dla uzasadnienia powyższego twierdzenia przedstawił dane z badań klinicznych DEFINE i CONFIRM.	Obecnie jako leki immunomodulacyjne tzw. Pierwszej linii w SM są rekomendowane: - interferon beta 1a (Avonex, Regif) - interferon beta 1b (Betaferon, Extavia) - octan glatirameru (Copaxone) - fumaran dimetylu (Tecfidera) - teriflunomid (Aubagio) Przy czym w przypadku teriflunomidu podkreśla się, że nie powinien być on stosowany jako lek drugiego rzutu czyli w przypadku agresywnej postaci SM. Takie wskazanie jest zawarte zarówno w rejestracji przez EMA jak i w decyzjach refundacyjnych narodowych agencji oceny technologii

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
			(miesięczna kuracja): Avonex – 3572,10 PLN Rebif – 4288,59 PLN (ampułkostrzykawka – 4205,24 PLN) Betaferon – 3210,35 PLN Extavia – 3005,10 PLN Copaxone – 3969 PLN		medycznych (np. NICE).

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	LF	WOF	PO	DS
Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780	3969	3969	B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1			
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407		3402	3572,1	3572,1			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4084,37	4288,59	4288,59			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934		4004,99	4205,24	4205,24			
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3 057,48	3 210,35	3 210,35			
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996		2862	3005,1	3005,1			

PO – poziom odpłatności, DS – dopłata świadczeniobiorcy, WOF-wskazania objęte refundacją, LF- Limit finansowania, CD- Cena detaliczna, UCZ - Urzędowa cena zbytu Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL Wnioskodawcy, jako komparatory dla teryflunomidu przyjęto 3 aktywne technologie alternatywne: IFNB-1a, IFNB-1b oraz GA. Są to substancje powszechnie rekomendowane, stanowiące aktualną praktykę kliniczną w leczeniu RRMS. Ponadto, są one finansowane ze środków publicznych w ramach aktualnie obowiązującego *Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*, dlatego ich wybór został uznany przez analityków AOTMiT za zasadny. Należy jednakże zauważyć, iż analizy: kliniczna i ekonomiczna uwzględniała jedynie porównanie TER z IFNB-1a s.c. (Rebif), co uzasadniono odniesieniem do § 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

W poniższej tabeli przedstawiono argumenty Wnioskodawcy uzasadniające wybór komparatorów.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparatory w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1a (Avonex 30 µg, Rebif 44 µg) • IFNB-1b (Betaferon 250 µg, Extavia 250 µg) • GA (Copaxone 20 mg) 	<p><i>W odnalezionych wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia RRMS rekomendowane jest stosowanie IFN beta-1a, IFN beta-1b i octanu glatirameru jako I linii leczenia. (...) W odnalezionych dokumentach wydanych przez Prezesa AOTM w 2014 roku obecnie rekomendowanymi lekami w terapii chorych na MS jest octan glatirameru, interferon beta-1a oraz interferon beta-1b. Wszystkie z wymienionych leków rekomendowane są do objęcia finansowaniem w ramach obecnie istniejącego Programu lekowego: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35) we wskazaniu: leczenie chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby. Prezes Agencji rekomenduje wydawanie ich chorym w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie oraz bez ograniczenia czasowego pod warunkiem skuteczności terapii. (...) Aktualna praktyka kliniczna leczenia RRMS przedstawiona jest w ramach Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35), w ramach którego dostępne są: IFN beta-1a, IFN beta-1b oraz GLA.</i></p>	<p><u>Wybór zasadny:</u> biorąc pod uwagę fakt, iż wnioskowana technologia ma być dostępna w ramach <i>Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</i>, wybór substancji aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ramach tego programu jako komparatorów, jest w pełni uzasadniony.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: W przebiegu przedłożonych analiz (klinicznej i ekonomicznej), ich autorzy porównali wnioskowany produkt leczniczy z wybranym jednym refundowanym komparatorem – IFNB-1a s.c. (produkt leczniczy Rebif), dla którego dostępne było badanie bezpośrednio porównujące TER z w/w technologią alternatywną. Autorzy analiz podali, iż w chwili odnalezienia takich badań nie zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie z pozostałymi komparatorami.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączonych zostało 5 opracowań wtórnych: *Hutchinson 2014*, *Hadjigeorgiou 2013*, *He 2012*, *Wingerchuk 2014* i *Brunetti 2013* (wyszukiwanie aktualne na dzień 26.08.2014 r.). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania kontrolnego (wyszukiwanie dnia 28.01.2015 r.) w bazach MEDLINE, Embase i The Cochrane Library nie odnaleziono innych przeglądów wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo teryflunomidu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Ostatecznie w ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie 3 opracowania wtórne (*Hutchinson 2014*, *Hadjigeorgiou 2013*, *He 2012*), spośród których jedno było przeglądem sponsorowanym przez firmę farmaceutyczną (*Hutchinson 2014*). Zdaniem analityków Agencji, pozostałe dwa opracowania przedstawione przez Wnioskodawcę nie są przeglądami systematycznymi (wg kryteriów Cooka) z powodu braku predefiniowanych kryteriów selekcji badań klinicznych do przeglądu oraz braku szczegółowej strategii wyszukiwania, czy też krytycznej oceny opisywanych badań. W związku z powyższym, w opinii Agencji są to jedynie artykuły przeglądowe dot. aktualnie stosowanych oraz najnowszych opcji terapeutycznych w leczeniu SM. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis włączonych do analizy przeglądów systematycznych. Wyniki autorów opracowań wskazują na porównywalną skuteczność terapii teryflunomidem i innych leków stosowanych w leczeniu RRMS.

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną teryflunomidu

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Hutchinson 2014*</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Biogen Idec US</p>	<p>Cel: Pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa (metodą metaanalizy sieciowej – MTC, ang. <i>mixed treatment comparison</i>) dostępnych leków modyfikujących przebieg choroby z fumaranem dimetylu (BG-12) w leczeniu RRMS;</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, The Cochrane Library, http://clinicaltrials.gov, metaRegister of Controlled Trials, conference proceedings)</p>	<p>Populacja: Pacjenci dorośli, dowolnej rasy i płci z RRMS;</p> <p>Interwencja: Leczenie IFNB (połączone w jeden komparator: IFN), GA, natalizumabem, TER (7 i 14 mg), fingolimodem oraz BG-12;</p> <p>Komparatory: ww. interwencje oraz PLC;</p> <p>Punkty końcowe: Efektywność: - roczna częstość rzutów (ang. <i>Annual Relapse Rate</i>, ARR), - trwały postęp niepełnosprawności trwającej \geq 3 mies., mierzony w 2 roku obserwacji; Bezpieczeństwo: - występowanie zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Metodyka: Badania randomizowane z grupą kontrolną, z pojedynczo lub podwójnie zaślepioną próbą lub z jawną randomizacją;</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim;</p>	<p>Włączone badania: 27 RCT, spośród których w 2 oceniano skuteczność teryflunomidu: <i>TEMSo, O'Connor 2006</i>;</p> <p>Kluczowe wyniki: Wyniki opierają się na porównaniu pośrednim poprzez PLC;</p> <p><u>Efektywność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie BG-12 roczna częstość rzutów była istotnie niższa niż w grupie TER 14 mg [RR=0,775 (95% CI: 0,614; 0,979), <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niższą w porównaniu z co najmniej 4 komparatorami częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla grupy przyjmującej TER 14 mg uzyskano w przypadku: objawów grypopodobnych, bólu głowy, depresji, leukopenii, infekcji dolnych dróg oddechowych, bólu brzucha, zaczerwienienia; w przypadku biegunki i podwyższonego poziomu transaminazy alaninowej, częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych była najwyższa w grupie TER 14 mg; niższą w porównaniu z co najmniej 1 komparatorem częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla grupy przyjmującej TER 14 mg uzyskano w przypadku zmęczenia i grypy; TER podawany jest doustnie, więc nie występuje reakcja w miejscu podania; <p>Wnioski autorów przeglądu: Wnioski autorów przeglądu dotyczyły porównania BG-12 z innymi lekami stosowanymi w leczeniu SM. W związku z tym, nie zostały one przedstawione w AWA;</p>
<p>Hadjigeorgiou 2013</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego</p>	<p>Cel: efektywność względna i profil bezpieczeństwa leków w MS, które uzyskały dopuszczenie do obrotu do listopada 2012 (oceniona w metaanalizie sieciowej);</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa;</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials databases – do 12.11.2012 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z rzutową postacią MS;</p> <p>Interwencja: <u>Oceniane w ramach niniejszej analizy:</u> Betaferon 250 μg (IFNB-1b), Avonex 30 μg (IFNB-1a), Rebif 44 μg (IFNB-1a), Aubagio 14 mg, Copaxone (GA), <u>Pozostałe:</u> Rebif 22 μg (IFNB-1a), Aubagio 7 mg, Tysabri, Gilenya, Novantrone,</p> <p>Komparatory: powyższe oraz PLC</p> <p>Badania wykluczano jeżeli dotyczyły porównania różnych postaci i metod podania leku.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci wolni od rzutu choroby, pacjenci, u których nie wystąpiła progresja choroby (wzrost w skali EDSS), pacjenci, u których stwierdzono brak nowych lub powiększających 	<p>Włączone badania: 48 badań RCT, w tym 1 bezpośrednio porównujące TER 14 mg vs PLC w zakresie odsetka pacjentów wolnych od rzutu choroby oraz częstości zdarzeń niepożądanych;</p> <p>Kluczowe wyniki**: <u>Porównanie pośrednie przez PLC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ilość pacjentów wolnych od rzutu choroby była niższa w grupie TER 14 mg w porównaniu z IFNB-1a 44 μg [OR=0,5 (95% CI: 0,24; 1,06)] i IFNB-1b [OR=0,64 (95% CI: 0,05; 8,78)], ale wyższa w porównaniu z IFNB-1a 30 μg [OR=1,86 (95% CI: 0,74; 5,14)]; dla porównania GA vs TER 14 mg uzyskano wynik na korzyść GA [OR=1,91 (95% CI: 0,71; 5,15)]; różnice między grupami nie były IS; ilość pacjentów bez progresji choroby była niższa w grupie TER 14 mg w porównaniu z IFNB-1a 44 μg [OR=0,56 (95% CI: 0,33; 0,95)] i IFNB-1b [OR=0,71 (95% CI: 0,27; 1,84)], ale wyższa w porównaniu z IFNB-1a 30 μg [OR=1,95 (95% CI: 0,74; 5,14)]; dla porównania GA vs TER 14 mg uzyskano wynik na korzyść GA

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>się zmian (T1 lub T2 lub po wzmocnieniu Gd),</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane; <p>Badania wykluczano jeżeli dotyczyły ostrych rzutów choroby.</p> <p>Metodyka: Badania randomizowane z grupą kontrolną; Badania wykluczano jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> były badaniami <i>cross-over</i> i nie zawierały danych dla pierwszego okresu leczenia, dotyczyły tylko okresu <i>follow-up</i> lub faz przedłużonych, zawierały analizę retrospektywną lub <i>post hoc</i>; <p>Inne: publikacje w języku angielskim; badania prezentujące dane umożliwiające obliczenie parametru OR wraz z jego 95% CI;</p>	<p>[OR=2,57 (95% CI: 2,03; 3,27)]; jedynie dla porównań TER 14 mg vs IFNB-1a 44 µg i GA vs TER14 mg różnice między grupami były IS;</p> <ul style="list-style-type: none"> ilość pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane była niższa w grupie TER 14 mg niż IFNB-1a [OR=0,66 (95%CI: 0,09; 4,76)]; różnice między grupami nie były IS; <p>Wnioski autorów przeglądu: Żadna z ocenianych interwencji nie wykazała wyższej skuteczności nad innymi, w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Ze względu na brak badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego oraz na wykonanie analizy metodą porównania pośredniego, w/w wyniki badań należy traktować z pewną dozą ostrożności.</p>
<p>He 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> The Cochrane Collaboration</p>	<p>Cel: Systematyczny przegląd wszystkich RCT, niezbędny do oceny skuteczności i bezpieczeństwa TER w leczeniu MS;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the Central Nervous System Group Trials Register (m.in. CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS i PEDRO) – do 27.06.2012 r., rejestr badań klinicznych http://clinicaltrials.gov, lista referencji, raporty stowarzyszeń neurologicznych i MS – 2004- 06.2012)</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> > 18 r. ż., MS zdiagnozowane wg kryterium Poser'a lub McDonald'a z typem określonym wg klasyfikacji Lublina i Reingoldama, ≤ 6 ocena wg skali EDSS, z lub bez progresji; <p>Interwencja: teryflunomid jako monoterapia lub w połączeniu z inną terapią;</p> <p>Komparatory: PLC, inna terapia MS: IFNB, GA, natalizumab, mitoksantron, fingolimod;</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> roczna częstość rzutów choroby, odsetek pacjentów wolnych od progresji niepełnosprawności, liczba T1-zależnych zmian po wzmocnieniu Gd/ pacjenta, czas do progresji choroby, zmiana hipointensywności zmian T1 oraz zmiana współczynnik transferu magnetyzacji (ang. <i>magnetization transfer ratio</i>, MTR) zmian po 2 latach lub później, <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zdarzeń niepożądanych; <p>Metodyka: badania RCT w schemacie grup równoległych, podwójnie zaślepienie, trwające ≥ 1 rok (włączając okres <i>follow-up</i>);</p> <p>Inne: brak;</p>	<p>Włączone badania: 2 badania RCT, w tym jedno włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (<i>TEMSo</i>), w drugim badaniu pacjentom podawano politerapię z zastosowaniem TER i IFNB – dlatego też jego wyniki nie zostały przedstawione w niniejszej AWA;</p> <p>Kluczowe wyniki: Szczegółowe informacje dotyczące badania <i>TEMSo</i> i jego wyników przedstawione zostały w części <i>Wyniki analizy skuteczności oraz Wyniki analizy bezpieczeństwa</i> niniejszej analizy;</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Istnieje niewielka ilość badań oceniających skuteczność TER w leczeniu MS. Wyniki wskazują na bezpieczeństwo krótkotrwałego stosowania TER i potencjalne korzyści dla pacjentów z rzutową postacią choroby;</p>

* **Komentarz analityka Agencji:** w opracowaniu *Hutchinson 2014*, TER 14 mg był jednym z komparatorów, z którym porównywano BG-12, który nie stanowi komparatora w ramach niniejszej analizy;

** **Komentarz analityka Agencji:** Wyniki przeglądu przedstawiono jedynie dla interwencji, które stanowią komparatory dla TER 14 mg w ramach niniejszej analizy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo, w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych do selekcji abstraktów (wyszukiwanie aktualne na dzień 26.08.2014 r.).

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej (m.in.: *sclerosis, relapsing remitting, RRMS*) oraz wnioskowanej technologii medycznej (m.in.: *Aubagio, teriflunomide*). W trakcie przeszukiwania bazy danych Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, tn – nazwa handlowa, kw – słowa kluczowe (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach. Kwalifikacja badań do analizy odbywała się na podstawie przyjętych przez Wnioskodawcę kryteriów selekcji na etapie analizy abstraktów oraz pełnych tekstów odnalezionych publikacji. Do przeglądu wnioskodawcy włączono doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim, zgodnie z wytycznymi Agencji.

W ramach weryfikacji AKL Wnioskodawcy, dn. 28.01.2015 r. przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie w bazach danych MEDLINE (via PubMed), EmBase (za pośrednictwem platformy OVID) oraz The Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem, zaimplementowanych w bazach danych, słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji (m.in.: *teriflunomide, Aubagio*) i wskazania (m.in.: *multiple sclerosis, MS, disseminated sclerosis*). W wyniku przeglądu odnalezionych abstraktów, 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).

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, które przedstawiono w poniższej tabeli. Ewentualne uwagi analityków AOTMiT do zastosowanych kryteriów selekcji badań przedstawiono pod tabelą.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z RRMS;	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na stwardnienie rozsiane o przebiegu pierwotnie postępującym;
Interwencja	Teryflunomid w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Aubagio (14 mg raz na dobę w podaniu doustnym);	Niezgodna z kryteriami włączenia;
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">IFNB-1a w dawce 44 µg, podawany podskórnym lub w dawce 30 µg podawany domięśniowo w zależności od tolerancji 1 lub 3 x tyg. (dawkowanie zależy od ChPL),IFNB-1b w dawce 0,25 mg, podawany podskórnym, co drugi dzień,oetan glatirameru (GA) w dawce 20 mg we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę,dowolny, na podstawie którego będzie można	Niezgodne z założonymi w kryteriach włączenia;

	<p>wykonać porównanie pośrednie, w przypadku braku możliwości wykonania porównania bezpośredniego z żadnym z wybranych komparatorów lub dowolny w przypadku badań randomizowanych, z których możliwe jest wykorzystanie wyników dla TER z pojedynczych ramion,</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak w przypadku badań jednoramiennych; 	
Punkty końcowe	<p>Podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;</p>	<p>Nie dotyczy*</p> <p><i>Komentarz:</i> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe, jak i mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa), • badania jednoramiennie ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa TER), • pojedyncze ramiona z badań randomizowanych; <p><i>Komentarz:</i> do analizy nie włączono badań jednoramiennych dla komparatora.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe;</p>
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, • badania opublikowane w postaci pełnotekstowej; 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski;

***Komentarz analityka Agencji:** Wnioskodawca zaznaczył, że jeśli w badaniu oceniano „mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika)” nie były one uwzględniane w analizie skuteczności i bezpieczeństwa. W związku z powyższym, stanowiły one kryterium wykluczenia z przeglądu.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu literatury odnaleziono 4 badania pierwotne, które włączono do przeglądu systematycznego. W jednym z nich oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania teryflunomidu w porównaniu z IFNB-1a s.c. (TENERE), podczas gdy w pozostałych komparatorem było PLC (TOWER, TEMSO, O'Connor 2006). Poniżej przedstawiono opis włączonych badań.

Tabela 15. Opis badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>TOWER</p> <p>(Confavreux 2014 – publikacja główna, Miller 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genzyme, a Sanofi Company</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 189 ośrodków w 26 krajach, - liczba ramion: 3, analizowane: 2, - typ badania: badanie RCT III fazy z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, 1:1:1, randomizacja centralna z użyciem systemu IVR (ang. <i>Interactive Voice Response</i>), w schemacie bloków permutowanych, ze stratyfikacją w oparciu o ośrodek i wynik w skali EDSS, - zaślepienie: tak, potrójne, podawane leki były identyczne pod względem wyglądu i smaku, zaślepienie osób podających leczenie oraz oceniających wyniki badania, - okres obserwacji: 48 tyg. po włączeniu ostatniego pacjenta do badania, - typ hipotezy: b.d., - utrata pacjentów z badania: dostępne szczegółowe informacje o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji; 	<ul style="list-style-type: none"> - TER 14 mg 1x dziennie, doustnie, - PLC 1x dziennie - TER 7 mg – interwencja niepodlegająca analizie; <p>W przypadku pacjentów, u których wystąpił wzrost poziomu ALAT > 3 x wartości normalnej lub spadek liczby neutrofilów poniżej $1 \times 10^9/L$ konieczne było przerwanie leczenia.</p> <p>Pacjenci, którzy przerywali leczenie TER poddawani byli przyspieszonej eliminacji leku z organizmu przy użyciu cholestyraminy (8 g co 8 godz.) lub węgla aktywnego 50 g co 6 godz. przez 11 dni;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-55 lat, - rzutowa postać stwardnienia rozsianego rozpoznana na podstawie kryteriów McDonald'a, z progresją lub jej brakiem, - ocena w skali EDSS $\leq 5,5$ pkt. w momencie kwalifikacji do badania, - ≥ 1 rzut choroby w ciągu roku lub ≥ 2 rzuty choroby w ciągu 2 lat oraz brak rzutu choroby w ciągu 30 dni przed randomizacją; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne istotne choroby współwystępujące, - ciąża, okres laktacji, planowanie ciąży, - stosowanie terapii cytokinowej, IFNB, octanu glatirameru w przebiegu 3 mies. przed randomizacją - wcześniejsze stosowanie natalizumabu lub innych leków immunosupresyjnych <p><u>Liczebność grup:</u> 1169 pacjentów włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja TER 14 mg: 372 - populacja PLC: 389 <p>Pozostali pacjenci przyjmowali TER w dawce niepodlegającej ocenie w niniejszej analizie.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - roczna częstość rzutów, <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do ciągłego narastania niepełnosprawności przez 12 tyg., - czas do pierwszego rzutu choroby, - odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło narastanie niepełnosprawności, - zmiana w ocenie w skali EDSS w porównaniu z wartością początkową w 48 tyg., - zmiana w ocenie w skali FIS i SF-36 w 48 tyg. i podczas ostatniej wizyty.
<p>TENERE</p> <p>(Vermersch 2013 – publikacja główna)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genzyme, a Sanofi Company</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: wieloośrodkowe, brak informacji o ilości ośrodków, - liczba ramion: 3, analizowane: 2, - typ badania: badanie RCT III fazy z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na region (Ameryka vs Europa Wschodnia vs Europa Zachodnia vs Afryka) oraz początkowy EDSS ($\leq 3,5$ vs $> 3,5$), brak opisu metody randomizacji, - zaślepienie: tak, pacjenci byli zaślepieni jedynie pod względem przyjmowanej dawki TER, natomiast w odniesieniu do 	<ul style="list-style-type: none"> - TER 14 mg 1x dziennie, doustnie - IFNB-1a 3x tyg. w dawce zwiększanej od 8,8 μg podawanej przez pierwsze 2 tyg., przez 22 μg przez kolejne 2 tyg. aż do 44 μg do końca leczenia - iniekcja podskórna; - TER 7 mg – interwencja niepodlegająca analizie; <p>Jeżeli dawka IFNB-1a 44 μg była źle tolerowana przez</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - stwardnienie rozsiane rozpoznane w oparciu o kryteria McDonald'a, - choroba o przebiegu rzutowym z progresją lub jej brakiem, - ocena w skali EDSS $\leq 5,5$ pkt w momencie kwalifikacji do badania, - brak rzutu choroby przez 30 dni przed randomizacją; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie IFNB-1a s.c., teryflunomidu, leflunomidu, - wcześniejsze lub trwające stosowanie natalizumabu, kładrybiny, mitoksantronu lub innych immunosupresantów, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia: pierwszego potwierdzonego rzutu choroby lub trwałego przerwania leczenia (z jakiegokolwiek powodu); <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - roczna częstość rzutów, - zmiany w wyniku w skali FIS w odniesieniu do wartości początkowej (ocena zmęczenia chorego), - ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena czynności życiowych, parametrów laboratoryjnych, częstości występowania

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>przyjmowania TER lub IFNB badanie to było otwarte. Jedynie neurologi odpowiedzialni za ocenę stanu pacjentów w skali EDSS i Systemów Funkcjonalnych byli zaślepieni pod względem stosowanego leczenia (TER i IFNB) i związanych z nim AE, brak dokładnego opisu metody zaślepienia,</p> <ul style="list-style-type: none"> - okres obserwacji: min. 48 tyg. (liczonych od chwili randomizacji ostatniego pacjenta); maksymalny czas leczenia wyniósł ok. 118 tyg., - typ hipotezy: b.d., - utrata pacjentów z badania: dostępne szczegółowe informacje o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji; 	<p>pacjenta, zmniejszono ją do 22 µg.</p> <p>Pacjenci, którzy przerwali leczenie TER poddawani byli przyspieszonej eliminacji leku z organizmu przy użyciu cholestyraminy 8 g 3x dziennie lub węgla aktywnego 50 g 4x dziennie przez 11 dni;</p>	<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie interferonów, octanu glatirameru, dożylnych immunoglobulin lub terapii cytokinowej w przebiegu 3 mies., - inne istotne współwzruszące choroby systemowe, - ciąża (również planowana), okres laktacji; <p><u>Liczebność grup:</u> 324 pacjentów włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja TER 14 mg: 111 - populacja IFNB-1a s.c.:104 <p>Pozostali pacjenci przyjmowali TER w dawce niepodlegającej ocenie w niniejszej analizie.</p>	<p>zdarzeń niepożądanych;</p>
<p>TEMSO</p> <p>(O'Connor 2011 – publikacja główna, Wolinsky 2013, Miller 2012, O'Connor 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 127 ośrodków, w 21 krajach, - liczba ramion: 3, analizowane: 2, - typ badania: badanie RCT III fazy z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, 1:1:1, ze stratyfikacją w oparciu o wyn k w skali EDSS i rodzaj ośrodka, w schemacie bloków permutowanych (liczba bloków: 6), - zaślepienie: tak, podwójne, neurologi podający leki i neurologi oceniający stan zdrowia pacjentów byli zaślepieni pod kątem stosowanego leczenia, jednak lekarze podający leki byli świadomi zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem aktywnym, brak szczegółowego opisu metody zaślepienia, - okres obserwacji: 108 tyg. (faza rozszerzona do 292 tyg.) <p>W fazie przedłużonej pacjenci przyjmujący PLC zostali przypisani do jednej z dwóch</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TER 14 mg 1x dziennie, doustnie, - PLC 1x dziennie, - TER 7 mg – interwencja niepodlegająca analizie; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek: 18-55 lat, - stwardnienie rozsiane rozpoznane w oparciu o kryteria McDonald'a, - choroba o przebiegu rzutowym z progresją lub jej brakiem, - ocena w skali EDSS ≤ 5,5 pkt, - ≥ 1 rzut choroby w ciągu roku lub ≥ 2 rzuty choroby w ciągu 2 lat oraz brak rzutu choroby w ciągu 60 dni przed randomizacją, <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne choroby systemowe, - ciąża (również planowana), <p><u>Liczebność grup:</u> 1088 pacjentów poddanych randomizacji, w tym 1086 włączonych do populacji ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja TER 14 mg: 358 - populacja PLC: 363 <p>Pozostali pacjenci przyjmowali TER w dawce niepodlegającej ocenie w niniejszej analizie;</p> <p>Faza przedłużona:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja TER 14 mg/14 mg: 251 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - roczna częstość rzutów; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - trwały postęp niepełnosprawności, - zmiana całkowitej objętości ognisk demielinizacyjnych, - liczba zmian T1-zależnych w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd, - objętość T1-zależnych hipointensywnych zmian widocznych w obrazie MRI, - objętość komponentów hiperintensywnych zmian T2-zależnych, - liczba pojedynczych ognisk aktywnych, - atrofia mózgu, - zmęczenie oceniane w skali FIS; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych;

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dawek TER, - typ hipotezy: b.d., - utrata pacjentów z badania: dostępne szczegółowe informacje o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji;</p>			
<p>O'Connor 2006 <i>(O'Connor 2006- publikacja główna, Confavreux 2012)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 16 ośrodków w 2 krajach, - liczba ramion: 3, analizowane: 2, - typ badania: badanie RCT II fazy z grupami równoległymi, - randomizacja: tak, 1:1:1, ze stratyfikacją w oparciu o wyn k w skali EDSS (> 3,5 pkt. vs ≤ 3,5 pkt), brak dokładnego opisu metody randomizacji, - zaślepienie: tak, podwójne, podawane leki wyglądały identycznie, ocena występowania rzutów choroby oraz postępu niepełnosprawności wykonywana była przez zaślepionego neurologa, faza rozszerzona – brak zaślepienia, - okres obserwacji: 36 tyg., faza przedłużona, podczas której pacjenci przyjmowali TER w jednej z dwóch dawek- 8,5 lat; - typ hipotezy: b.d., - utrata pacjentów z badania: dostępne szczegółowe informacje o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji;</p>	<p>- TER 14 mg 1x dziennie, doustnie, - PLC 1 x dziennie, - TER 7 mg – interwencja niepodlegająca analizie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek: 18-65 lat, - klinicznie potwierdzone MS, - ocena w skali EDSS ≤ 6 pkt, - 2 potwierdzone rzuty choroby w przebiegu ostatnich 3 lat i jeden klinicznie potwierdzony rzut choroby w przebiegu roku przed badaniem, - zmiany typowe dla SM w obrazie MRI; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie IFNB, gamma-globulin, octanu glatirameru lub innych immunomodulujących terapii niesteroidowych w przebiegu 4 mies. przed badaniem, - niestosowanie skutecznej metody antykoncepcji; <u>Liczebność grup:</u> 179 pacjentów włączonych do populacji ITT: - populacja TER 14 mg: 57 - populacja PLC: 61 Pozostali pacjenci przyjmowali TER w dawce niepodlegającej ocenie w niniejszej analizie. Faza przedłużona: - populacja TER 14 mg/14 mg: 40 - populacja PLC/ TER 14 mg: 26</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - skumulowana liczba aktywnych zmian w obrazie MRI (ang. Combined Unique Active Lesions, CUA)/ obraz MRI, podczas 36 tyg. leczenia; <u>Drugorzędowy:</u> - zmiana objętości zmian T2-zależnych w obrazie MRI, - liczba zmian T1-zależnych, aktywnych T2-zależnych w obrazie MRI, - liczba chorych z pojedynczymi aktywnymi ogniskami demielinizacyjnymi w obrazach T1 i T2-zależnych oraz CUA w obrazie MRI; - liczba pacjentów z rzutem choroby, - ARR, - liczba pacjentów z rzutem choroby wymagająca stosowania steroidów; <u>Bezpieczeństwo:</u> - częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</p>

Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie			
	TENERE	TOWER	TEMSO	O'Connor 2006
Rzut choroby	Pojawienie się nowego objawu klinicznego lub nasilenie się już istniejących objawów (stabilnych przez wcześniejszych 30 dni), trwające > 24 godz., bez wystąpienia gorączki. Każdy rzut choroby potwierdzony był przez lekarza. Potwierdzenie rzutu choroby wymagało wzrost o 1 pkt w każdym z dwóch UC (układ czynnościowy) lub wzrost o 2 pkt w jednym UC (wyłączając jelita, pęcherz i mózg) lub wzrost o $\geq 0,5$ pkt w skali EDSS w stosunku do poprzedniej oceny stanu stabilnego.			Pojawienie się nowego objawu klinicznego lub nasilenie się już istniejących objawów (stabilnych przez wcześniejszych 30 dni), trwające 48 godz., bez wystąpienia gorączki z towarzyszącymi odpowiednimi zmianami w ocenie neurologicznej
Roczna częstość rzutów	Liczba potwierdzonych rzutów podczas okresu leczenia odniesiona do pacjentolat.			-
Czas do ciąglego narastania niepełnosprawności	-	Wzrost o ≥ 1 pkt w skali EDSS (lub o $\geq 0,5$ pkt, jeżeli początkowa wartość EDSS była > 5,5 pkt) w stosunku do wartości początkowej, utrzymujący się przez 12 tyg.		
Liczba pojedynczych ognisk aktywnych	-	-	Liczba zmian T1-zależnych w obrazie MRI po wzmocnieniu Gd lub nowe powiększone zmiany T2-zależne	-

Tabela 17. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Uwagi/Źródło	
Skala EDSS -	Skala EDSS opisana została w Tabeli 4 w rozdz. 2.4. <i>Problem zdrowotny</i>	Źródło: Kurtzke 1983, Walczak 2008	
Kryteria McDonald'a	Objawy kliniczne	Badania dodatkowe niezbędne do rozpoznania MS	
	Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak (ognisk objętych procesami zapalenia i demielinizacji)	Żadne	Źródło: McDonald 2001, Potemkowski 2008
	Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 1 plaki	Rozsiane w przestrzeni lub ≥ 2 zmian w MRI i wynik badania PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazują na dodatkowe uszkodzenie układu nerwowego	
	Jeden rzut choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak	Rozsiane w czasie wykazane w MRI lub drugi rzut choroby	
	Jeden rzut choroby, obiektywne dane wskazujące na 1 plakę (izolowane uszkodzenie OUN, izolowany objaw w badaniu klinicznym)	Rozsiane w przestrzeni w MRI lub ≥ 2 zmian w MRI i wynik PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub rozsiane w czasie, wykazane w MRI	
	Postępujące objawy wskazujące na MS	Dodatni wynik PMR, rozsiane w przestrzeni wykazane przez: • obecność ≥ 9 zmian w T2 w mózgu lub ≥ 2 zmian w rdzeniu lub 4–8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub • nieprawidłowy zapis VEP i 4–8 zmian w T2 w mózgu lub < 4 zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu kręgowym lub • rozsiane w czasie wykazane w MRI lub • stopniowa progresja w ciągu roku	
Skala FIS (Fatigue Impact Scale)	Skala służąca ocenie wpływu zmęczenia na jakość życia pacjentów, zwłaszcza z MS. Składa się ona z 40 stwierdzeń, które punktowane są od 0 (nigdy) do	Źródło: Frith 2010	

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Uwagi/Źródło
	4 (prawie zawsze), tworząc ciągłą skalę 0-160. Składa się z 3 podskal, które dotyczą oceny wpływu zmęczenia na funkcje poznawcze (m.in. koncentracja, pamięć, organizacja myśli), funkcjonowanie fizyczne (m.in. motywacja, wysiłek, wytrzymałość, koordynacja) i funkcjonowanie psychospołeczne (wpływ zmęczenia na izolację, emocje, obciążenie pracą, radzenie sobie).	
Kwestionariusz TSQM – Kwestionariusz oceny satysfakcji z leczenia (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)	Kwestionariusz służący ocenie satysfakcji z leczenia w poszczególnych kategoriach, tj. efektywność, zdarzenia niepożądane, wygoda stosowania, zadowolenie ogólne. Zakres kwestionariusza: zdecydowanie niezadowolony – zdecydowanie zadowolony.	Ocena wiarygodności kwestionariusza TSQM oraz jego walidacja nie zostały przeprowadzone wśród pacjentów chorych na SM. Źródło: CADTH 2014
Kwestionariusz SF-36 (Short Form 36)	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne.	Źródło: Tylka 2009
Klasyfikacji Lublina i Reingoldam	Przyjęty w 1996 roku i obowiązujący do dziś podział kliniczny stwardnienia rozsianego, na następujące typy: RR – (ang. <i>relapsing-remitting</i> , postać rzutowo-remisyjna) – jasno zdefiniowane rzuty choroby, po których następuje całkowite lub częściowe cofnięcie się objawów; brak progresji choroby pomiędzy rzutami, SP – (ang. <i>secondary-progressive</i> , postać wtórnie postępująca) – początkowo choroba typu RR, następnie obserwuje się progresję choroby z rzutami lub ich brakiem, niewielkimi remisjami i okresami bez progresji, PP – (ang. <i>primary-progressive</i> , postać pierwotnie postępująca) – choroba od początku charakteryzująca się stałą progresją ze sporadycznymi okresami bez progresji i czasową niewielką poprawą, RP – (ang. <i>relapsing-progressive</i> , postać postępująco-nawracająca) – wg oryginalnej klasyfikacji brak jasno określonej definicji.	Źródło: Lublin 1996
Kryteria Posera	Kryteria Posera obejmowały 4 kategorie rozpoznania MS: • klinicznie pewne MS (CDMS); • klinicznie pewne MS poparte badaniem PMR (LSDMS); • klinicznie prawdopodobne MS (CPMS); • klinicznie prawdopodobne MS poparte badaniem PMR (LSPMS).	Kryteria z 1983 roku, budzą wiele zastrzeżeń m.in. w odniesieniu do początku MS u pacjentów np. z napadem padaczkowym, objawami Uthoffa czy fotomami. Źródło: Potemkowski 2006

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badanie włączone do AKL Wnioskodawcy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TER vs IFNB-1a (*TENERE*) oraz badania porównujące TER vs PLC (*O'Connor 2006*, *TEMSO*, *TOWER*) były badaniami eksperymentalnymi. Na podstawie hierarchii jakości badań, określonej w Wytycznych Agencji, wszystkie włączone badania należały do rodzaju IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją). Okres obserwacji wynosił od 36 tyg. (*O'Connor 2006*) do 8,5 lat w fazie przedłużonej badania *O'Connor 2006*. W przypadku badań *TEMSO* i *O'Connor 2006* fazy rozszerzone obejmowały stosowanie leczenia aktywnego w dwóch różnych dawkach, bez grupy kontrolnej placebo. Ponadto, w fazie rozszerzonej badania *O'Connor 2006* nie zastosowano zaślepienia.

Ocena badań w skali Jadad pokazała, że badanie *TOWER* jest badaniem wysokiej jakości (5/5 pkt). Badania *O'Connor 2006* i *TEMSO* oceniono na 4 pkt, przy czym ocenę obniżono ze względu na brak

opisu metody zaślepienia (*TEM*SO) lub randomizacji (*O'Connor 2006*). Badanie *TENERE* oceniono na 3 pkt. z powodu braku opisu metody zarówno randomizacji jak i zaślepienia.

W przypadku badań *O'Connor 2006* i *TENERE* ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*), natomiast w badaniach *TOWER* i *TEM*SO w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT, ang. *modified intention-to-treat*) zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali jedną dawkę leku lub byli leczeni przez 1 dzień. We wszystkich badaniach bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia dotyczące przeglądu:

- nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie teryflunomidu z dwoma z trzech wybranych komparatorów, tj. GLA oraz IFN beta-1b, należy jednak podkreślić, że analiza jest zgodna z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, ponieważ zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (tj. IFN beta-1a);
- we wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie brali udział chorzy z postaciami MS innymi niż RRMS, jednak stanowili oni niewielki odsetek;
- w badaniu *TEM*SO brali udział chorzy, którzy stosowali wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby (stanowili oni poniżej 30% chorych);
- w przypadku części analizowanych punktów końcowych nie można było ustalić dokładnej długości okresu obserwacji.

Analitycy Agencji zgadzają się z ww. ograniczeniami. Poniżej przedstawiono dodatkowe ograniczenia, zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- pacjenci biorący udział w badaniu *TENERE* stosowali wcześniej leki modyfikujące przebieg choroby (11,7% w grupie TER 14 mg oraz 24% w grupie IFNB-1a). Okres przed włączeniem do badania, podczas którego stosowanie tych leków było zabronione wynosił 3 miesiące. Autorzy badania nie zaobserwowali istotnego wpływu wcześniejszego leczenia na uzyskane wyniki. Natomiast, należy zwrócić uwagę na fakt, iż zaprzestanie terapii na pewien okres czasu, a następnie ponowne podjęcie leczenia inną metodą, nie jest praktyką powszechnie stosowaną. W rzeczywistości zmiana sposobu leczenia odbywa się płynnie, dlatego populacja analizowana w badaniu nie odzwierciedla w pełni populacji docelowej. Powyższe traktowane jest jako ograniczenie wiarygodności zewnętrznej badania;
- w przypadku badania *TENERE* zaślepienie dotyczyło tylko neurologa oceniającego wyniki badań, natomiast pacjenci zaślepieni byli jedynie pod kątem przyjmowanej dawki teryflunomidu, co powoduje, że badanie jest niejako badaniem otwartym (z punktu widzenia porównania TER 14 mg vs IFNB-1a). Powyższe musi zostać wzięte pod uwagę, szczególnie w przypadku interpretacji wyników dla punktów końcowych, dla których wyniki były raportowane przez pacjentów (m.in. ocena leczenia wg kwestionariusza TSQM);
- autorzy raportu *CADTH 2014*, zidentyfikowanego podczas prac nad niniejszą AWA, zwrócili uwagę na różnice w charakterystyce podstawowej pacjentów przyjmujących TER 14 mg i IFNB-1a w badaniu *TENERE*. W grupie IFNB-1a średni czas od pierwszego wystąpienia objawów choroby był wyższy (7,7 lat) niż w grupie TER 14 mg (6,6 lat). Ponadto, wcześniejsze stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby było istotnie mniejsze w grupie TER 14 mg (11,7%) niż IFNB-1a (24%) ($p=0,018$). Zaobserwowano również różnice w początkowej ocenie stopnia niepełnosprawności wg skali EDSS (2,0 dla IFNB-1a i 2,3 dla TER 14 mg) oraz oceny zmęczenia wg skali FIS (34,2 dla IFNB-1a vs 42,5 dla TER 14 mg). Autorzy raportu zasięgnęli opinii eksperta klinicznego, który stwierdził, że przedstawione dane są niewystarczające, aby jednoznacznie potwierdzić, że pacjenci w grupie TER 14 mg mieli mniej zaawansowaną postać choroby.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W przedłożonej analizie klinicznej, Wnioskodawca wykonał jakościową syntezę wyników wszystkich włączonych do analizy badań. Wykonanie syntezy ilościowej nie było możliwe, m. in. ze względu na heterogeniczność metodyki oceny punktów końcowych (różne horyzonty czasowe). W części właściwej przedłożonej analizie Wnioskodawca zestawiał w tabelach wyniki badania porównującego skuteczność stosowania TER vs IFNB-1a (*TENERE*) oraz wyniki z pojedynczych ramion z badań porównujących TER vs PLC (*O'Connor 2006*, *TEM*SO, *TOWER*), prezentując wyniki otrzymane jedynie w grupie TER.

W przypadku analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w porównaniu z IFNB-1a (*TENERE*), Wnioskodawca stosował programy *RevMan 5.2* oraz *Microsoft Excel 2007*. W przypadku zmiennych dychotomicznych, wyniki dotyczące leczenia wnioskodawca przedstawił w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR), różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) oraz 95% CI. W przypadku braku zdarzeń w jednej z analizowanych grup, OR obliczano metodą Peto. Dla zmiennych ciągłych wykorzystywano różnicę średnich (ang. *mean difference*, MD) oraz 95% CI. Jeżeli autorzy badania podawali wynik w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), Wnioskodawca prezentował również taki parametr. W przypadku, gdy autorzy badań przedstawiali wyniki jedynie w postaci błędu standardowego (SE) lub 95% CI, odchylenie standardowe (SD) obliczane było w następujący sposób: $SD = \frac{(95\% \text{ CI})}{3,92 \times \sqrt{N}}$ lub $SD = SE \times \sqrt{N}$, gdzie: (95% CI) – oznacza różnicę bezwzględną pomiędzy granicami przedziału ufności, a N – liczebność grupy. Parametr SD niezbędny jest do wykonywania obliczeń w programie *Review Manager*.

W ramach niniejszej analizy, wyniki badań *O'Connor 2006*, *TEMSo* oraz *TOWER* zostały przedstawione zarówno dla ramienia TER 14 mg jak i PLC (w analizie Wnioskodawcy prezentowano jedynie wyniki dla TER 14 mg). **Zdaniem analityków Agencji** traktowanie powyższych badań jako badań jednoramiennych, poprzez przedstawienie wyników jedynie z ramienia TER, nie jest właściwe. W opinii analityków AOTMiT, pełniejszy obraz dot. efektywności klinicznej daje przedstawienie porównania wyników uzyskanych w dwóch grupach, nawet jeżeli w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali PLC. Jednakże, ponieważ badania *TEMSo* i *TOWER* zostały uwzględnione w aktualnym *ChPL Aubagio* oraz ze względu na porównywanie w nich ocenianego produktu leczniczego z PLC, w AWA przedstawiono jedynie wyniki, dla których uzyskano IS różnice pomiędzy badanymi grupami oraz te, które odnosiły się do wartości parametrów ocenianych na początku trwania badania (*baseline*).

Badania *O'Connor 2006* i *TEMSo* obejmowały również przedłużone fazy badania, podczas których wszyscy pacjenci (również ci, którzy w fazie badania randomizowanego byli w grupie PLC) poddawani byli leczeniu teryflunomidem w jednej z dwóch dawek. W związku z tym, niemożliwe jest przeprowadzenie dla tych faz porównania TER vs PLC, jednak wyniki uzyskane dla grup pacjentów, przyjmujących TER w dawce 14 mg w fazie przedłużonej, przedstawione zostały w niniejszej analizie jako dodatkowa ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia, związane z uzyskanymi wynikami analizy:

- część wyników odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności,
- w badaniu *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*) wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla chorych stosujących TER w dawce 14 mg przez cały okres trwania badania (tj. w badaniu podstawowym oraz w fazie przedłużonej), natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione łącznie dla chorych stosujących TER w dawce 14 mg przez cały okres trwania badania oraz chorych przyjmujących w badaniu podstawowym PLC i otrzymujących TER 14 mg w fazie przedłużonej. Okres obserwacji w grupie stosującej PLC w badaniu podstawowym był zatem krótszy o 36 miesięcy.

Analitycy Agencji zgadzają się z w/w ograniczeniami.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania TER u pacjentów z RRMS. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**. W przypadku, gdy punkt końcowy dotyczył rzutów choroby, przedstawione wyniki były roczną częstością rzutów (ang. *annualized relapse rate – ARR*) skorygowaną o potwierdzone rzuty choroby.

Oprócz wyników przedstawionych poniżej w AWA, w przedłożonej analizie Wnioskodawcy zawarto wyniki pochodzące z badań porównujących TER z PLC, dla których nie osiągnięto IS różnic pomiędzy grupami, bądź nie można ich było porównać z wynikiem uzyskanym w chwili włączenia do badania (ang. *baseline*). Znajdują się one w analizie Wnioskodawcy.

Porównanie TER vs IFNB-1a - badanie *TENERE*

Istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami uzyskano jedynie dla 2 podpunktów oceny satysfakcji z leczenia wg kwestionariusza TSQM. Wyniki wskazywały na korzyść wynikającą

ze stosowania TER w zakresie zdarzeń niepożądanych [MD=21,77 (95% CI: 15,06; 28,48), p<0,00001] oraz wygody stosowania [MD= 27,95 (95% CI: 22,28; 33,62), p<0,00001]. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami, jednak należy zauważyć, iż zaobserwowano większy odsetek chorych, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia z powodu rzutu choroby w grupie TER (23,4%), niż w grupie IFNB-1a (15,4%), natomiast mniejszy w przypadku niepowodzenia leczenia z powodu trwałego zaprzestania udziału w badaniu (13,5% dla TER i 24% dla IFNB-1a).

Tabela 18. Ocena skuteczności TER vs IFNB-1a na podstawie badania *TENERE*

Punkt końcowy		Wynik w grupach		Wynik analizy (95% CI)	Wartość p
		TER N=111	IFNB-1a N=104		
Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia**^ [%] (95%CI)	24 tyg.	0,24 (0,16; 0,32)	0,30 (0,21; 0,39)	b.d.	b.d.
	48 tyg.	0,33 (0,25; 0,42)	0,37 (0,27; 0,46)	b.d.	b.d.
	96 tyg.	0,41 (0,31; 0,51)	0,44 (0,34; 0,54)	HR= 0,86 (0,56; 1,31)	0,60
Niepowodzenie leczenia ogółem, n (%)		42 (37,8)	44 (42,3)	OR= 0,83 (0,48; 1,43) RR= 0,89 (0,64; 1,24)	0,05
Przyczyna niepowodzenia leczenia, n (%)	Potwierdzony rzut choroby	26 (23,4)	16 (15,4)	OR= 1,68 (0,84; 3,36) RR= 1,52 (0,87; 2,67)	0,14
	Trwałe zaprzestanie udziału w badaniu#	15 (13,5)	25 (24,0)	OR= 0,49 (0,24; 1,00) RR= 0,56 (0,31; 1,01)	0,05
Skorygowana roczna częstość rzutów (95%CI)^		0,26 (0,15;0,44)	0,22 (0,11; 0,42)	RD= 0,04 (-0,11; 0,19) RR= 1,20 (0,62; 2,30)	0,59
Zmęczenie - zmiana wg skali FIS [średnia] (SD)		4,1 (31,92)	9,10 (32,74)	MD= -5,00 (-13,65; 3,65)	0,26
Ocena satysfakcji z leczenia wg TSQM [średnia] (SD)	Zdarzenia niepożądane	93,15 (24,65)	71,38 (25,50)	MD= 21,77 (15,06; 28,48)	<0,00001
	Efektywność	63,13 (28,97)	59,30 (30,29)	MD= 3,83 (-4,10, 11,76)	0,34
	Zadowolenie ogólne	68,82 (29,29)	60,98 (29,98)	MD= 7,84 (-0,09; 15,77)	0,05**
	Wygoda stosowania	89,85 (20,86)	61,90 (21,52)	MD= 27,95 (22,28; 33,62)	<0,00001

b.d. – brak danych

* estymacja metodą Kaplana-Meiera;

** zdaniem autorów badania różnice pomiędzy badanymi grupami dla tego punktu końcowego są IS (p=0,02)

^ wyniki uzyskane przez autorów badania;

głównym powodem trwałego zaprzestania udziału w badaniu były zdarzenia niepożądane, które zaobserwowano u 19 (18,3%) pacjentów w grupie IFNB-1a oraz u 11 (9,9%) pacjentów w grupie TER 14 mg;

Porównanie TER vs PLC – badania *TEMSo*, *TOWER* i *O'Connor 2006*

Punkty końcowe, dla których uzyskano istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami w w/w badaniach przedstawiono poniżej. Synteza ilościowa wyników nie była możliwa m. in. ze względu na heterogeniczność metodyki oceny punktów końcowych (różne horyzonty czasowe). Dla następujących punktów uzyskano wyniki na korzyść terapii teryflunomidem (w nawiasie przedstawiono nazwę badania, z którego pochodzi dany wynik):

- liczba chorych z narastaniem niepełnosprawności \geq 12 tyg. (*TEMSo*) [RR=0,74 (95% CI: 0,57; 0,96), p=0,02],
- zmiana całkowitej objętości ognisk demielinizacyjnych (*TEMSo*) [MD=0,78 (95% CI: 0,19; 1,37), p=0,006],
- zmiana objętości hipointensywnych zmian T1-zależnych (*TEMSo*) [MD=-0,2 (95% CI: -0,35; -0,05), p=0,009]
- zmiana objętości hiperintensywnych zmian T2-zależnych (*TEMSo*) [MD=-1,28 (95% CI: -2,26; -0,3), p=0,01]
- suma pojedynczych aktywnych zmian T1- i T2-zależnych/ skan (*O'Connor 2006*) [MD=-1,62 (95% CI: -2,69; -0,55), p=0,03]
- liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych/ skan (*O'Connor 2006*) [MD=-0,81 (95% CI: -1,47; -0,15), p=0,02]
- liczba pojedynczych ognisk aktywnych / skan (*TEMSo*) [MD=-1,71 (95% CI: -2,16; -1,26), p<0,00001],
- liczba zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd/ skan (*O'Connor 2006*) [MD=1,39 (95% CI: -2,28; -0,5), p=0,002],

-
- liczba zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd/ skan (*TEMPO*) [MD=-1,07 (95% CI: -1,4; -0,74), p<0,00001],
 - zmiana objętości istoty białej (*TEMPO*) [MD=5,30 (95% CI: 2,58; 8,02), p=0,0001],
 - jakość życia (ocena zdrowia psychicznego) wg SF-36 (*TOWER*) [MD=1,7 (95% CI: 0,07; 3,33), p=0,04].

Dla następujących punktów końcowych, uzyskano wyniki na korzyść PLC, a różnice pomiędzy badanymi grupami były IS:

- liczba chorych bez stałego narastania niepełnosprawności (*TOWER*) [RR=1,07 (95% CI: 1,02; 1,13), p=0,006].

Szczegółowy opis powyższych wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Ocena skuteczności TER vs PLC

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	
			TER	PLC				
Liczba chorych z narastaniem niepełnosprawności ≥ 12 tyg.	TEM SO	108 tyg.	72*/358 (20,2)	99*/363 (27,3)	0,67 (0,47; 0,95)	0,74 (0,57; 0,96)	0,02	
Liczba chorych bez stałego narastania niepełnosprawności	TOWER	48 tyg.	341*/370 (84,2)	333*/388 (85,5)	1,94 (1,21; 3,21)	1,07 (1,02; 1,13)	0,006	
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD)				MD (95% CI)	Wartość p
			TER	N	PLC	N		
Zmiana całkowitej objętości ognisk demielinizacyjnych	TEM SO	108 tyg.	0,72 (7,59)	358	2,21 (7,00)	363	-1,49 (-2,56; -0,42)	0,006
Zmiana objętości hipointensywnych zmian T1-zależnych			0,33 (1,01)	358	0,53 (1,06)	363	-0,2 (-0,35; -0,05)	0,009
Zmiana objętości hiperintensywnych zmian T2-zależnych			0,39 (6,9)	358	1,67 (6,47)	363	-1,28 (-2,26; -0,3)	0,01
Suma pojedynczych aktywnych zmian T1- i T2- zależnych/ skan	O'Connor 2006	36 tyg.	1,06 (2,87)	57	2,68 (3,05)	61	-1,62 (-2,69; -0,55)	0,003
Liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych/ skan			0,71 (1,81)	57	1,52 (1,87)	61	-0,81 (-1,47; -0,15)	0,02
Liczba pojedynczych^ ognisk aktywnych / skan**	TEM SO	108 tyg.	0,75 (1,98)	358	2,46 (3,84)	358	-1,71 (-2,16; -1,26)	<0,00001
Liczba zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd/ skan**	O'Connor 2006	36 tyg.	0,86 (2,42)	57	2,25 (2,5)	61	-1,39 (-2,28; -0,5)	0,002
Liczba zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd/ skan**	TEM SO	108 tyg.	0,26 (1,16)	358	1,33 (2,97)	363	-1,07 (-1,4; -0,74)	<0,00001
Zmiana objętości istoty białej			1,23 (18,77)	355	-4,07 (18,34)	356	5,30 (2,58; 8,02)	0,0001
Jakość życia (ocena zdrowia psychicznego) wg SF-36	TOWER	84 tyg.#	-1,09 (11,34)	370	-2,79 (11,62)	388	1,7 (0,07; 3,33)	0,04

* liczebności obliczone na podstawie dostępnych danych procentowych;

** wartości estymowane modelem regresji dla rozkładu Poissona;

^ pojedyncze ogniska aktywne definiowane jako zmiany T1-zależne po wzmocnieniu Gd oraz nowe lub powiększające się zmiany T2-zależne;

Wnioskodawca podaje, że jest to mediana czasu leczenia; I-III kwarty: 53 tyg.; 108 tyg., pomiar dla ostatniej wizyty; **Komentarz analityka Agencji:** autorzy badania TOWER podają, że pomiar tego punktu końcowego odbywał się podczas ostatniej wizyty, jednak brak jest dokładnych informacji dotyczących okresu obserwacji; w związku z powyższym, uznaje się za zasadne przyjęcie mediany czasu leczenia, jako okresu obserwacji dla tego punktu końcowego.

Fazy przedłużone badań O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) i TEMSO (publikacja O'Connor 2011) – wyniki dla grup przyjmujących TER 14 mg

Poniżej przedstawiono wyniki faz przedłużonych badań O'Connor 2006 i TEMSO, które otrzymano dla chorych przyjmujących TER w dawce 14 mg zarówno w fazie podstawowej jak i przedłużonej badania. Wyniki badania O'Connor 2006 wskazują na wzrost średniej objętości zmian T2-zależnych o 1,97 ml oraz zmniejszenie objętości mózgu o 2,6%. Zaobserwowano również wzrost progresji niepełnosprawności o 0,61 pkt, oceniany wg skali EDSS, jednak nie jest to zmiana istotna klinicznie (dla pacjentów z początkową oceną wg skali EDSS $\leq 5,5$ pkt, zmiana istotna klinicznie musi wynosić ≥ 1 pkt; średnia początkowa wartość oceny niepełnosprawności wg skali EDSS wynosiła 2,28 pkt). Odsetek chorych z narastaniem niepełnosprawności ≥ 12 tyg. wg skali EDSS (badaniu TEMSO) wynosił 33,5% dla maksymalnego okresu obserwacji równego 227 tyg., natomiast skorygowana roczna częstość rzutów dla tego okresu wyniosła 0,206. Dla okresu 372 tyg. (badanie O'Connor 2006) roczna częstość rzutów wyniosła 0,181. Odsetek chorych, u których nie wystąpił rzut choroby wyniósł 68,1% w badaniu TEMSO oraz 55,0% w badaniu O'Connor 2006.

Tabela 20. Skuteczność teryflunomidu w dawce 14 mg – fazy przedłużone badań O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012) i TEMSO (publikacja O'Connor 2001)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	TER 14 mg/ 14 mg
Liczba chorych z narastaniem niepełnosprawności ≥ 12 tyg. wg skali EDSS, n/N (%)	TEMSO	maks. 227 tyg.*	84/251 (33,5)
Skorygowana roczna częstość rzutów (95% CI)			0,206 (0,163; 0,261)
Liczba chorych bez rzutu choroby, n/N (%)	TEMSO	maks. 227 tyg.*	171/251 (68,1)
	O'Connor 2006	372 tyg.	22/40 (55,0)
Roczna częstość rzutów (95% CI)	O'Connor 2006	372 tyg.	0,181 (b.d.)
Liczba chorych z ≥ 1 rzutem choroby, n/N (%)			18/40 (45,0)
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS (SD)			0,61 (1,11)
Średnia zmiana objętości zmian T2-zależnych (SD) [ml]			1,97 (2,2)
Średnia zmiana objętości mózgu (SD) [%]			-2,6 (1,28)

b.d. - brak danych;

* mediana okresu obserwacji wynosiła 109 tyg.;

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Aubagio (data ostatniej aktualizacji: 28.11.2014 r.)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem teryflunomidu należą: grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, ból zęba, łysienie, wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, częstomocz, obfite miesiączkowanie, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby krwinek białych.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w ChPL Aubagio opiera się na badaniach TEMSO oraz TOWER.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii teryflunomidem. Wyniki, dla których osiągnięto istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami zapisano **pogrubioną czcionką**.

TER vs IFNB-1a (badanie TENERE)

Podsumowując wyniki analizy bezpieczeństwa porównujące TER vs IFNB-1a, w badaniu TENERE IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść teryflunomidu osiągnięto dla następujących punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia [RR=0,50 (95% CI: 0,26; 0,96), p=0,03],

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
 - spadek liczby limfocytów ogółem [RR=0,52 (95% CI: 0,31; 0,88), p=0,02],
 - spadek liczby limfocytów w 2 stopniu nasilenia [RR=0,36 (95% CI: 0,16; 0,82), p=0,02],
 - wzrost aktywności ALAT ogółem [RR=0,72 (95% CI: 0,58; 0,89), p=0,002],
 - wzrost aktywności ALAT w zakresie >1- ≤3 x GGN [RR=0,74 (95% CI: 0,57; 0,98), p=0,03],
- Zaburzenia układu nerwowego ogółem [RR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,96), p=0,03],
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem [RR=0,23 (95% CI: 0,14; 0,36), p<0,00001],
- Objawy grypopodobne [RR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,16), p<0,00001],
- Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem [RR=0,58 (95% CI: 0,39; 0,88), p=0,01],
- Wzrost aktywności ALAT [RR=0,33 (95% CI: 0,17; 0,61), p=0,0005].

Natomiast dla następujących punktów końcowych osiągnięto IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść IFNB-1a:

- Biegunka [RR=2,64 (95% CI: 1,24; 5,63), p=0,01],
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem [RR=2,09 (95% CI: 1,29; 3,39), p=0,003],
- Przerzedzenie włosów [RR=20,20 (95% CI: 2,77; 147,14), p=0,003].

Do zaobserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych, występujących przynajmniej w jednej z badanych grup, należały: wzrost aktywności ALAT, gruźlica, przewlekłe zapalenie zatok, neutropenia, zawroty głowy, wysunięcie krążka międzykręgowego, ropień odbytu, zwężenie naczyń żylnych, schorzenia w obrębie krążka międzykręgowego, polip szyjki macicy, złamanie kości przedramienia. Zdarzenia te występowały z małą częstością w obu grupach (≤ 1 przypadek), a różnice pomiędzy grupami nie były IS. W żadnej z grup nie doszło do zgonu.

Oprócz analizy punktów końcowych przedstawionych poniżej Wnioskodawca przedstawił również w AKL wyniki dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- zakażenia i zakażenia pasożytnicze,
- zaburzenia psychiczne,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego,
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, parestezje,
- zaburzenia naczyniowe,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,
- zaburzenia żołądka i jelit ogółem,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej,
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem.

Uzyskane dla powyższych punktów końcowych różnice pomiędzy badanymi grupami nie były IS, dlatego wyników nie przedstawiono w niniejszej analizie, są one natomiast dostępne w analizie Wnioskodawcy.

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa stosowania TER vs IFNB-1a na podstawie badania *TENERE*

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	
	TER	IFNB-1a				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	6/110 (5,5)	7/101 (6,9)	0,77 (0,25; 2,39)	0,79 (0,27; 2,26)	0,66	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	12/110 (10,9)	22/101 (21,8)	0,44 (0,20; 0,94)	0,50 (0,26; 0,96)	0,03	
Zdarzenia niepożądane ogółem	102/110 (92,7)	97/101 (96,0)	0,53 (0,15; 1,801)	0,97 (0,90; 1,03)	0,31	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Spadek liczby limfocytów ogółem	17/110 (15,5)	30/101 (29,07)	0,43 (0,22; 0,85)	0,52 (0,31; 0,88)	0,02
	Spadek liczby limfocytów w 2 stopniu nasilenia	7/110 (6,4)	18/101 (17,8)	0,31 (0,12; 0,79)	0,36 (0,16; 0,82)	0,02
	Wzrost aktywności ALAT ogółem*	58/110 (52,7)	74/101 (73,3)	0,41 (0,23; 0,73)	0,72 (0,58; 0,89)	0,002
	Wzrost aktywności ALAT w zakresie >1- ≤3 x GGN	47/110 (42,7)	58/101 (57,4)	0,55(0,32; 0,95)	0,74 (0,57; 0,98)	0,03
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	30/110 (27,3)	42/101 (41,6)	0,53 (0,30; 0,94)	0,66 (0,45; 0,96)	0,03	
Biegunka	23/110 (20,9)	8/101 (7,9)	3,07 (1,31; 7,23)	2,64 (1,24; 5,63)	0,01	

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
	TER	IFNB-1a			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	41/110 (37,3)	18/1014 (17,8)	2,74 (1,45; 5,19)	2,09 (1,29; 3,39)	0,003
Przerzedzenie włosów	22/110 (20,0)	1/101 (1,0)	25,00 (3,30; 189,29)	20,20 (2,77; 147,14)	0,003
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	16/110 (14,5)	65/101 (64,4)	0,09 (0,05; 0,18)	0,23 (0,14; 0,36)	<0,00001
Objawy grypopodobne	3/110 (2,7)	54/101 (53,5)	0,02 (0,01; 0,08)	0,05 (0,02; 0,16)	<0,00001
Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem	26/110 (23,6)	41/101 (40,6)	0,45 (0,25; 0,82)	0,58 (0,39; 0,88)	0,01
Badania diagnostyczne: wzrost aktywności ALAT*	11/110 (10,0)	31/101 (30,7)	0,25 (0,12; 0,53)	0,33 (0,17; 0,61)	0,0005

* Odsetki chorych, u których stwierdzono wzrost aktywności ALAT podane w powyższej tabeli pochodzą z tabl. 3 (Zdarzenia niepożądane) z badania pierwotnego *Vermersch* 2013. W badaniu tym podano również odsetki chorych, u których stwierdzono podwyższony poziom ALAT w badaniach laboratoryjnych (tabl. 6 w publikacji) – odsetki te są znacznie wyższe. Autorzy tegoż badania wskazali, iż najczęściej podwyższony poziom ALAT występował w pierwszych miesiącach terapii, po czym najczęściej się normował pomimo dalszego prowadzenia terapii.

TER vs PLC (badanie O'Connor 2006)

Do analizy porównującej bezpieczeństwo TER vs PLC Wnioskodawca włączył 3 badania, spośród których dwa (*TOWER*, *TEMSE*) były badaniami rejestracyjnymi dla Aubagio i ich wyniki zawarte zostały w *ChPL Aubagio*. W związku z tym, poniżej przedstawiono wyniki, dla których uzyskano IS różnicę między badanymi grupami, pochodzące jedynie z fazy podstawowej badania *O'Connor 2006*.

W badaniu *O'Connor 2006* IS różnicę pomiędzy badanymi grupami uzyskano jedynie dla zdarzenia niepożądanego: nudności. Wynik wskazywał na większą częstość występowania tego zdarzenia w grupie TER [RR=3,57 (95% CI: 1,03; 12,31), p=0,04].

Tabela 22. Analiza skuteczności TER na podstawie badania *O'Connor 2006*

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p
		TER	PLC			
Nudności	36 tyg.	10/57 (18)	3/61 (5)	4,11 (1,07; 15,81)	3,57 (1,03; 12,31)	0,04

Fazy przedłużone badań *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*) i *TEMSE* (publikacja *O'Connor 2011*) – ocena bezpieczeństwa terapii TER

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa uzyskane w fazach przedłużonych badań *TEMSE* i *O'Connor 2006*. W przypadku badania *O'Connor 2006*, autorzy przedstawili wyniki analizy dla wszystkich pacjentów przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg w fazie przedłużonej, włączając tych, którzy otrzymywali PLC w fazie podstawowej (randomizowanej) badania, dlatego należy wziąć pod uwagę, że dla 26 pacjentów, okres obserwacji obejmujący tylko terapię TER 14 mg był krótszy o 36 tyg. Dla badania *TEMSE* zaprezentowano wyniki, które otrzymano dla chorych przyjmujących TER w dawce 14 mg w obu fazach badania.

Podczas fazy przedłużonej badania *O'Connor 2006* zdarzenia niepożądane wymagające leczenia zaobserwowano u wszystkich pacjentów. Poniżej przedstawiono najczęściej występujące zdarzenia (u ok. 50% pacjentów), wraz z odsetkami chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy. Podano również pozostałe zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w przypadku > 12% pacjentów.

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (84,8%):
 - zapalenie nosogardzieli (53,0%),
 - infekcje górnych dróg oddechowych, grypa, zakażenie dróg moczowych,
- zaburzenia układu pokarmowego (75,8%):
 - biegunka, nudności,
- nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (80,3%):
 - podwyższony poziom ALAT i AspAT,
- zaburzenia układu nerwowego (92,4%):
 - hipoestezja (50%),
 - ból głowy, brak czucia wibracji, zaburzenia czucia, zawroty głowy, nadwrażliwość odruchowa, stwardnienie rozsiane (rzut choroby zaklasyfikowany jako zdarzenie niepożądane), nieprawidłowa koordynacja,
- zaburzenia psychiczne (51,5%):

- bezsenność, depresja,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (63,6%):
 - przerzedzenie lub zmniejszenie gęstości włosów, wysypka,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (80,3%):
 - osłabienie mięśni, ból pleców, ból kończyn, ból stawów, parestezje,
- zaburzenia ogólne (78,8%):
 - zmęczenie, zaburzenia chodu, astenia,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych (34,8%):
 - parcie na mocz.

W fazie rozszerzonej badania *O'Connor 2006*, zaobserwowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające leczenia:

- wzrost aktywności enzymów wątrobowych (7,5%),
- wzrost aktywności ALAT (3,0%),
- utrata przytomności (3,0%),
- neutropenia (3,0%),
- zapalenie płuc (3,0%).

Ponadto, wystąpił jeden przypadek zgonu pacjenta przyjmującego teryflunomid w dawce 14 mg.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa 372 tyg. terapii teryflunomidem - badanie *O'Connor 2006* (publikacja *Confavreux 2012*)

Punkt końcowy		TER 14 mg lub PLC/ TER 14 mg N=66
Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem		66 (100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		56 (84,8)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosogardzieli	35 (53,0)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	29 (43,9)
Zaburzenia układu pokarmowego		50 (75,8)
Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych		53 (80,3)
Zaburzenia układu nerwowego		61 (92,4)
Zaburzenia układu nerwowego	Hipoestezja	33 (50,0)
Zaburzenia psychiczne		34 (51,5)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		42 (63,6)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		53 (80,3)
Zaburzenia ogólne - Zmęczenie		32 (48,5)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		23 (34,8)
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem		19 (28,8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	5 (7,5)
	Wzrost aktywności ALAT	2 (3,0)
	Utrata przytomności	2 (3,0)
	Neutropenia	2 (3,0)
	Zapalenie płuc	2 (3,0)

Natomiast w fazie rozszerzonej badania *TEMSO* zdarzenia niepożądane wymagające leczenia zaobserwowano u 84% pacjentów. W przypadku 6% chorych, zdarzenia niepożądane prowadziły do trwałego zaprzestania leczenia, a u 0,4% (1 pacjent) do zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% chorych.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa max. 227 tyg.* terapii teryflunomidem - badanie *TEMSO* (publikacja *O'Connor 2011*)

Punkt końcowy		TER 14 mg/ 14 mg N=250
Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia n(%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem		210 (84,0)
Poważne zdarzenia niepożądane		30 (12,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		1 (0,4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia		15 (6,0)

* Wyniki przedstawione w powyższej tabeli zaczerpnięto z suplementu do publikacji *O'Connor 2011*, w którym podano, że okres obserwacji wynosił max. 227 tyg. W AKL Wnioskodawcy podano, że faza przedłużona badania *TEMSO* trwała max. do 292 tyg. jednak

jest to informacja zaczerpnięta z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*. Zdaniem analityków Agencji dane te, jako nieopublikowane mają mniejszą wiarygodność.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Aubagio w leczeniu SM, w analizie klinicznej Wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (aktualne na dzień 04.09.14 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W dniu 24.02.15 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego zidentyfikowali komunikat EMA dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego, opublikowany po dacie złożenia wniosku oraz komunikat FDA, opublikowany w październiku 2014 r. Ponadto, odnaleziono badanie oceniające wpływ terapii teryflunomidem na ciążę (*Kieseier 2014*), a także 3 artykuły opublikowane we francuskojęzycznym wydaniu *La Revue Prescrire*. Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje i komunikaty bezpieczeństwa dotyczące stosowanie teryflunomidu, które znalazły się w analizie Wnioskodawcy oraz te, które zidentyfikowano podczas wyszukiwania weryfikacyjnego.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA oraz FDA

FDA 2012 – uwzględniony w AKL wnioskodawcy

Dokument opublikowany przez FDA zawiera informacje, które zostały uwzględnione w najbardziej aktualnej wersji *ChPL Aubagio* (wersja z dnia 28.11.2014 r.).

FDA 2014 – zidentyfikowany przez analityków Agencji

Na stronie internetowej FDA odnaleziono komunikat, dotyczący zatwierdzonych przez FDA zmian informacji dot. bezpieczeństwa stosowania zawartych w ulotce ocenianego leku, zawierający następujące informacje, które nie zostały uwzględnione w aktualnej wersji *ChPL Aubagio*, dostępnej na stronie EMA (wersja z dnia 28.11.2014 r.):

- Wpływ na wątrobę

Podczas badań kontrolowanych PLC, poziom ALAT wyższy niż 3 x GGN zaobserwowano u 62 na 1002 pacjentów przyjmujących produkt Aubagio 14 mg i 38 na 997 w grupie PLC.

- Zaburzenia hematologiczne

W badaniach kontrolowanych PLC z produktem leczniczym Aubagio poziom neutrofilii $< 1,5 \times 10^9$ /L zaobserwowano u 16% pacjentów przyjmujących Aubagio 14 mg i 7% w grupie PLC. Liczbę limfocytów $< 0,8 \times 10^9$ /L zaobserwowano u 12% chorych poddanych leczeniu aktywnemu i 6% w grupie PLC.

- Zakażenia

W trakcie badań kontrolowanych PLC wystąpił jeden śmiertelny przypadek sepsy spowodowanej zakażeniem pałeczką zapalenia płuc (*Klebsiella pneumoniae*) u pacjenta przyjmującego Aubagio 14 mg przez 1,7 roku.

- Neuropatia obwodowa

Podczas kluczowych badań kontrolowanych placebo częstość występowania neuropatii obwodowej potwierdzonej przez badania przewodnictwa nerwowego wynosiła 1,9% (17 z 1002 pacjentów) przyjmujących TER w dawce 14 mg w porównaniu do 0,4% (4 z 997 pacjentów) otrzymujących PLC.

- Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi

Podczas badań kontrolowanych PLC skurczowe ciśnienie tętnicze krwi było wyższe o 2,7 mmHg w grupie Aubagio i niższe o 0,6 mmHg w grupie PLC, w porównaniu z wartościami początkowymi (*baseline*). W przypadku ciśnienia rozkurczowego krwi, jego wartości były wyższe o 1,9 mmHg w grupie Aubagio i niższe o 0,3 mmHg w grupie PLC. Nadciśnienie było zdarzeniem niepożądanym zaobserwowanym u 4,3% pacjentów w grupie Aubagio i 1,8% w grupie PLC.

PRAC 2014 – zidentyfikowany przez analityków Agencji

W sprawozdaniu z posiedzenia PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), które odbyło się w dniach 8-11 września 2014 r., zawarto następujące rekomendacje i wnioski wynikające z analizy PSUR:

- Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Aubagio (teryflunomid) w zarejestrowanych wskazaniach, stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny;
- Informacje o produkcie wymagają uaktualnienia dotyczącego ostrzeżenia o możliwości wystąpienia eozynofilii i objawów systemowych;
- W ramach kolejnego PSUR, podmiot posiadający dopuszczenie leku do obrotu powinien zapewnić szczegółowe analizy dotyczące przypadków śmiertelnych oraz niewydolności nerek, zawału mięśnia sercowego i neuropatii obwodowej. Ponadto powinien przedstawić szczegółowe informacje dotyczące przypadków: depresji, zmęczenia i zdarzeń powiązanych, bólu głowy, bólu nadbrzusza, bólu stawów, zwiększonego poziomu fosfokinazy kreatyniny w osoczu, jak również dane dotyczące długookresowego bezpieczeństwa.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportu PBRER/PSUR (ang. *Periodic benefit-risk evaluation report / Periodic safety update report*), dostarczonego przez Wnioskodawcę.

PSUR 2013-2014 – uwzględniony w AKL wnioskodawcy

Na podstawie danych z badań klinicznych II i III fazy, do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem TER 14 mg należą:

- zaburzenia układu nerwowego (w tym rzuty choroby),
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze,
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (najczęściej wzrost aktywności ALAT),
- zaburzenia układu pokarmowego.

Kieseier 2014 – publikacja zidentyfikowana przez analityków Agencji

Podczas prac nad analizą weryfikacyjną zidentyfikowano badanie retrospektywne *Kieseier 2014*, w którym oceniano wpływ terapii teryflunomidem na ciążę. Analizie poddawano przypadki, w których do zapłodnienia doszło w okresie, w którym matka lub ojciec dziecka przyjmowali badany lek. Zidentyfikowano 70 przypadków ciąży u kobiet, które poddawane były terapii teryflunomidem. U kobiet przeprowadzono przyspieszoną eliminację leku z organizmu przy użyciu cholestyraminy lub węgla aktywnego. Wszystkie urodzone żywe dzieci (37%) były zdrowe i nie rozpoznano u nich żadnych nieprawidłowości funkcjonalnych lub wad strukturalnych. Odsetek spontanicznych poronień wynosił 18,6%, co nie odbiega od ogólnej normy. Żadna z aborcji (29 przypadków) nie została przeprowadzona w związku z defektami lub wadami płodu. Podobne wyniki uzyskano dla 19 przypadków ciąż u partnerów mężczyzn, przyjmujących TER. Wszystkie urodzone żywe dzieci (16) były zdrowe, bez wad i nieprawidłowości, a powodem aborcji (2 przypadki) nie były choroby płodu.

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

Artykuł: Prescrire 2015

W artykule podkreślono, że terapia SM teryflunomidem (Aubagio) charakteryzuje się poważnymi skutkami ubocznymi, które czasami mogą być śmiertelne, tj.: uszkodzenia wątroby, leukopenia, infekcje i neuropatie obwodowe.

Artykuł: Prescrire 2015a

Autorzy artykułu podają, że stosunek korzyści do ryzyka terapii teryflunomidem, u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM, jest niekorzystny. Wskazali oni również, iż nie wykazano porównywalnej skuteczności TER względem IFNB (Avonex, Rebif, Betaferon) w odniesieniu do liczby ognisk choroby. Do działań ubocznych terapii należą: uszkodzenie wątroby, zakażenia, nadciśnienie tętnicze czy leukopenia. Ze względu na długi okres półtrwania TER, obserwowane działania niepożądane mogą być trudne do opanowania. Na trudności w prowadzeniu leczenia ma również wpływ teratogenność leku.

Artykuł: Prescrire 2014

Do działań niepożądanych terapii teryflunomidem zalicza się m.in.: hepatotoksyczność, zwiększone prawdopodobieństwo zakażeń, leukopenię, nadciśnienie tętnicze, neuropatię obwodową i łysienie.

Generalnie profil bezpieczeństwa teryflunomidu jest zbliżony do profilu leflunomidu. Dodatkowo, teryflunomid charakteryzuje się długim okresem półtrwania (około 19 dni), co utrudnia opanowanie ewentualnych efektów niepożądanych, powoduje możliwość interakcji z innymi lekami, a także wpływa na planowanie ciąży. Autorzy artykułu opierają się na wynikach badań *TENERE*, *TOWER* oraz *TEMSO*, które zostały włączone do niniejszej analizy klinicznej (rozdział *Wyniki analizy skuteczności* i *Wyniki analizy bezpieczeństwa*). W artykule zwrócono również uwagę, na teratogenne działanie leku. Wniosek ten oparto na badaniach przedklinicznych na zwierzętach, podczas których wykazano występowanie ciężkich wad rozwojowych i śmierci płodów, narażonych na działanie teryflunomidu. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym, które muszą zostać poddane terapii, zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji, a w przypadku planowania ciąży – przyspieszoną eliminację leku z organizmu. Prawdopodobieństwo toksycznego wpływu leku w przypadku, gdy terapii poddawany był ojciec dziecka wydaje się niskie.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przedłożonej analizy ekonomicznej wnioskodawcy (AE) wykonano wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych, które oceniałyby opłacalność zastosowania leku Aubagio w leczeniu RRMS (data wyszukiwania wnioskodawcy: 04.09.2014 r.) W wyniku powyższego odnaleziono jedynie rekomendacje refundacyjną SMC, w której oceniano analizę ekonomiczną, przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny dla leku Aubagio. Ze względu na fakt, iż nie jest to analiza ekonomiczna opisana w samodzielnej publikacji, a w dokumencie SMC znajduje się przedstawienie jedynie ogólnych założeń i wyników ocenianej analizy ekonomicznej, została ona przedstawiona w niniejszej AWA jedynie w rozdz. 9.2.

Również w ramach wyszukiwania kontrolnego Agencji, wykonanego 2 marca 2015 r., nie odnaleziono dostępnych, opublikowanych analiz ekonomicznych, które odpowiadałyby analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce teryflunomidu (Aubagio) w terapii dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego, na podstawie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla jego włączenia do obecnie istniejącego PL: „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Technika analityczna

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

Porównywane interwencje

- terapia teryflunomidem (Aubagio) vs. terapia interferonem beta-1a s.c. (Rebif)

Perspektywa

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego – NFZ);
- perspektywa wspólna obejmującej płatnika publicznego i świadczeniobiorcę (NFZ+pacjent);
- perspektywa społeczna.

Horyzont czasowy

Dożywni – w opisie 40-letni horyzont czasowy.

Komentarz Analityka AOTMiT: w obliczeniach założono, iż terapia w programie trwa ok. 7,13 lat – powyższą granicę określono na podstawie maksymalnego czasu trwania terapii TER (372 tyg.) w badaniach klinicznych włączonych do AKL, którą autorzy przedłożonej AE uznali za granicę potwierdzonej skuteczności. Po tym okresie leczenie TER jak i IFNB-1a s.c. zostaje zaprzestane, a przedłożony model zakłada jedynie możliwość naturalnego postępu choroby. Należy zauważyć, iż w związku z powyższym struktura modelu warunkuje naliczanie kosztów związanych z realizacją PL (leków oraz monitorowania i diagnostyki) oraz premedykacji w przypadku produktu leczniczego Rebif jedynie w okresie pierwszych 7,13 lat, po czym naliczane są tylko koszty leczenia objawowego oraz leczenia rzutu. Natomiast w świetle zapisów obowiązującego oraz wnioskowanego projektu Programu lekowego terapia ta może trwać tak długo jak przynosi efekty i nie zostaną spełnione określone kryteria wyłączenia z programu. Powyższa nieścisłość pomiędzy założeniem modelu oraz wnioskowanymi warunkami refundacji została wskazana w Piśmie ws minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż „w opinii ekspertów klinicznych leczenie stwardnienia rozsianego jest na tyle skuteczne, że dotychczasowa średnia długość leczenia była tylko niewiele krótsza niż maksymalna długość dozwolona w wcześniejszych zapisach programu lekowego (60 mies. – przypis analityka AOTMiT). Dlatego założono, że wystąpienie okoliczności kwalifikujących do zaprzestania leczenia w programie lekowym przed upływem założonego w modelowaniu czasu leczenia nie będzie dotyczyło znaczącego odsetka chorych.” Jednocześnie wnioskodawca wskazał, iż założenie to po części wynika z braku danych, chęci uproszczenia modelu, małego wpływu na ostateczny wynik. Mając na uwadze fakt, iż przywołani eksperci odpowiadali na pytanie dotyczące długości trwania terapii w momencie obowiązywania administracyjnego ograniczenia czasu przebywania w PL (z czego wynika wskazana przez nich przewidywana średnia długość trwania terapii równa 5 lat) oraz fakt, iż żadna z odnalezionych CUA dla TER,

ocenianych przez inne Agencje HTA, nie uwzględniła takiego ograniczenia, analitycy Agencji zdecydowali się przeprowadzić oszacowania własne, wykonane przy założeniach odzwierciedlających w większym stopniu rzeczywistość programu. Oszacowania te wskazały, iż nieuwzględnienie ograniczenia czasu trwania terapii do 7,13 lat, przy ograniczeniu czasu przebywania w PL jedynie ze względu na kryteria wykluczenia dot. stanu EDSS i przejścia do postaci wtórnie postępującej SM, wiązało się ze zwiększeniem kosztów terapii TER.

Dyskontowanie

- 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych

Koszty

- koszty leków;
- premedykacji;
- monitorowania i diagnostyki;
- koszty leczenia rzutu choroby;
- koszty leczenia objawowego;
- koszty pośrednie (w perspektywie społecznej).

Komentarz analityków Agencji:

Jak wskazują autorzy ocenianej AE spośród powyższych kosztów kosztami różniącymi są jedynie koszty leków oraz premedykacji. Należy tu zaznaczyć, iż koszty premedykacji dot. jedynie komparatora i zostały uwzględnione w AE ze względu na zapis w *ChPL Rebif*: „W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu”. Analizując powyższy zapis jest widoczny fakt, iż stosowanie premedykacji jest jedynie zaleceniem i nie musi dotyczyć wszystkich chorych. W analizie przyjęto, iż koszt premedykacji ponosi jedynie pacjent i jest to koszt paracetamolu. Należy zauważyć natomiast, iż zgodnie z odnalezionym artykułem (*Selmaj 2001*) jako leczenie zapobiegające objawom grypopodobnym, towarzyszącym podaniu IFNB, można podawać także leki z grupy NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

Model

Obliczenia wykonano wykorzystując program MS Excel 2010. Wykorzystany model był modelem deterministycznym, w którym operowano na średnich wartościach stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i rocznej częstości rzutów choroby ARR. W każdym momencie pacjenci mogą przejść do stanu ZGON, który jest stanem absorbującym (stan ten nie został uwzględniony na poniższym schemacie). Długość jednego cyklu określono na 1 rok. W modelu uwzględniono jedynie możliwość progresji pomiędzy poszczególnymi stanami EDSS (nie uwzględniono możliwości polepszenia stanu chorego, czy też pozostania w tym samym stanie EDSS – również w okresie terapii w PL), zaś leczenie w PL kontynuowano jedynie przez okres 7,13 lat, po czym model zakładał naturalny postęp choroby, aż do stanu EDSS równego 10, który jest równoznaczny ze zgonem. W modelu uwzględniono również różnice w jakości życia wynikające z różnych dróg podania porównywanych leków. Ze względu na niewykazanie różnic pomiędzy TER a IFNB-1a s.c. w odniesieniu do wyników zdrowotnych (ARR) w jedynym dostępnym badaniu klinicznym (*Vermersch 2013*) przyjęcie powyższej techniki analitycznej (CUA) uzasadniono różnicą w drodze podania (odpowiednio doustna vs iniekcja podskórna). Poniżej przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy.

Rysunek 1 Schemat modelu wnioskodawcy

Tabela 25 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek [lata]	36,3	Vermersch 2013*
Odsetek kobiet [%]	67,6	
Początkowy stopień niepełnosprawności – EDSS [pkt]	2,103	
Czas leczenia w PL [lata]^	7,129	O'Connor 2006 (publikacja Confavreux 2012)

* wartości średnie określone dla wszystkich chorych włączonych do badania Vermersch 2013

^ Komentarz analityka AOTMIT: Komentarz Agencji dot. arbitralnego przyjęcia czasu pozostania w PL przedstawiono w rozdz. 4.2. punkt *Horyzont czasowy*

- Parametry skuteczności:

Tabela 26 Przebieg choroby w czasie trwania i po zakończeniu terapii

Parametr	Wartość	Źródło
<i>Przebieg choroby w trakcie terapii</i>		
Wartość parametru EDSS	Zmiana EDSS po 48 tyg.	-0,050
	Zmiana EDSS po 372 tyg. (7,13 lat)	0,610
Wartość parametru ARR	ARR w trakcie pierwszych 2 lat terapii	0,241
	ARR po 3 latach terapii	0,181
<i>Naturalny przebieg choroby</i>		
Wartość parametru EDSS	EDSS w momencie zaprzestania leczenia	1,27
	EDSS w 6 mies. po zaprzestaniu leczenia	1,72
	EDSS w 12 mies. po zaprzestaniu leczenia	1,99
	EDSS w 24 mies. po zaprzestaniu leczenia	2,01

Parametr	Wartość	Źródło
EDSS w 36 mies. po zaprzestaniu leczenia	2,72	
Wartość parametru ARR	ARR w trakcie leczenia	0,22
	ARR w 6 mies. po zaprzestaniu leczenia	1,00
	ARR w 12 mies. po zaprzestaniu leczenia	0,42
	ARR w 24 mies. po zaprzestaniu leczenia	0,72
	ARR w 36 mies. po zaprzestaniu leczenia	0,82

Tabela 27 Użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość	Źródło
Jakość życia w zależności od stopnia niepełnosprawności	Tabela 47 AE wnioskodawcy str. 113	Putzki 2009
Obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem rzutu choroby	-0,094	Bell 2007
Obniżenie jakości życia związane z podaniem leku w iniekcji podskórnej	-0,056*	Prosser 2003, NICE 2007

* Wartość oszacowana na podstawie obniżenia jakości życia dla 1 i 3,5 iniekcji w tyg. z badania Prosser 2003 (odpowiednio jest to 0,115 i 0,204), z których to dekrementów oszacowano średnią ważoną dla 3 iniekcji w tygodniu, którą następnie pomnożono przez odsetek chorych (30%), którzy w rzeczywistości będą odczuwać niedogodności związane z przyjmowaniem IFNB w iniekcjach, wskazany w rekomendacji NICE z 2007 r., w której oceniono zastosowanie natalizumabu u dorosłych z wysoce aktywną postacią RRMS.

- Parametry kosztowe:

Tabela 28 Parametry kosztowe uwzględnione w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt leków [zł/opakowanie]	TER	Wniosek refundacyjny
	IFNB-1a s.c.	4 227,76 Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015 r. oraz Komunikat DGL (udziały)
Koszt premedykacji (paracetamol) [zł/rok]	PPP: 0 PW: 129,58	Portal Medycyna praktyczna
Koszt diagnostyki i monitorowania [zł/rok]	1 124,00	Zarządzenie NFZ nr 78/2013/DGL
Koszt leczenia rzutu* w ramach [zł/rzut]	hospitalizacji	3 640,00 JGP A36 (do 17 dni)
	leczenia ambulatoryjnego (w tym koszty prednizonu i metyloprednizonu)	PPP: 374,23 PW: 622,43 Zarządzenia NFZ nr: 82/2013/DSOZ, 69/2013/DSOZ, 78/2013/DGL Obwieszczenie MZ z dnia 20 lutego 2015 r. (koszty leków)

PPP – perspektywa płatnika publicznego; PW – perspektywa wspólna

* za analizą Agencji z 2007 r. w ocenianej AE przyjęto, iż 58% chorych u których wystąpił rzut wymaga hospitalizacji, leczenie pozostałych odbywa się natomiast w ramach leczenia ambulatoryjnego.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Należy jednakże zauważyć, iż przeprowadzono porównanie jedynie z jednym z potencjalnych komparatorów, nie podejmując próby wykonania analizy z pozostałymi refundowanymi lekami DMT (innymi IFNB oraz GA), uzasadniając powyższy fakt zapisami

		Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	Szczegółowy komentarz zamieszczono pod tabelą.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE?	W badaniu TENERE nie wykazano dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego. Szczegółowy komentarz zamieszczono pod tabelą.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE?	Wskazano, iż przyjęty horyzont czasowy równy jest 40 lat, jednakże jednocześnie założono że leczenie w PL trwa 7,13 lat (niezależnie od interwencji). Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 4.2. podpunktu: <i>Horyzont czasowy</i> .
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK?	Wątpliwości budzi fakt że zadeklarowano 40 horyzont czasowy, jednak koszty i efekty oszacowano w okresie 7,13 roku. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 4.2. podpunktu: <i>Horyzont czasowy</i> .
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE?	Przedstawiona zależność użyteczności stanów zdrowia od stopnia niepełnosprawności, nie określa wartości użyteczności dla poziomu niepełnosprawności wyrażonego w skali EDSS powyżej 7 pkt. (patrz komentarz pod tabelą).
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	NIE	W modelu nie uwzględniono możliwości wcześniejszego zakończenia leczenia w PL ze względu na m.in.: progresję pacjenta do postaci SPMS, czy też wzrost stopnia niepełnosprawności wyrażonego w skali EDSS > 4,5 pkt (w trakcie remisji). Nie uwzględniono w nim również możliwości zmiany terapii w obrębie leczenia w programie lekowym oraz nie uwzględniono kosztów leczenia chorych w ramach PL: <i>Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)</i> . Ponadto zidentyfikowano błędy w wykorzystanych wartościach użyteczności stanów zdrowia pochodzące z publikacji <i>Orme 2007</i> (patrz komentarz pod tabelą).

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

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

Komentarz analityków Agencji dot. przyjętej techniki analitycznej:

Przyjętą technikę analityczną oparto na twierdzeniu o przewadze TER nad przyjętym komparatorem występującej ze względu na doustną drogę podania (IFNB-1a s.c. jest podawany w iniekcjach). Jednocześnie podkreślono, że w jedynym dostępnym badaniu klinicznym (*Vermersch 2013*), dla pozostałych przyjętych w AE wnioskodawcy, parametrów skuteczności (stopnia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS oraz częstości rzutów choroby) nie wykazano różnic pomiędzy TER a IFNB-1a s.c. Należy tutaj podkreślić, następujące nieprawidłowości, które zostały również wskazane w Piśmie ws. minimalnych:

- w badaniu *Vermersch 2013* podano jedynie wartość początkową wyniku w skali EDSS dla chorych z poszczególnych grup. Nie podano w nim natomiast wyników dot. zmian stopnia niepełnosprawności w skali EDSS w trakcie trwania i po zakończeniu okresu obserwacji. Autorzy przedłożonej analizy stwierdzili pierwotnie, iż niepodanie tych wyników w publikacji świadczy o braku różnic w wartości EDSS. Zostało to wskazane w Piśmie ws. minimalnych, a w odpowiedzi wskazano, iż z uwagi na brak różnic w skuteczności ocenianej jako roczna liczba rzutów i niepowodzenie

leczenia pomiędzy TER i komparatorem, *przyjęto, że również wartość EDSS nie będzie się różnić pomiędzy terapiami.*

- ze względu na powyższe oraz brak danych dot. oceny jakości życia za pomocą metody EQ-5D czy TTO w badaniu *Vermersch 2013*, dekrement użyteczności wynikający z drogi podania określono na podstawie badania *Prosser 2003*. Badanie to nie dotyczy bezpośrednio wnioskowanego produktu leczniczego, ani komparatora – co zostało wskazane w Piśmie ws. minimalnych (szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 7.1. podpunkt: *Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy*). Ponadto w oszacowaniach wykorzystano wartości dekrementu użyteczności określone dla ogółu społeczeństwa. Jednak ze względu na fakt, iż w badaniu *Prosser 2003* dostępne były również wyniki oszacowane w populacji chorych na SM i różniły się one znacznie od tych wskazanych przez osoby zdrowe w ramach jednego z wariantów obliczeń własnych Agencji wykorzystano wartość dekrementu użyteczności, wynikającego ze stosowania leku w iniekcjach, oszacowany w populacji chorych na SM.

Komentarz analityków Agencji dot. wykazania dodatkowego efektu zdrowotnego technologii wnioskowanej –odniesienie się do art. 13 Ustawy o refundacji:

Ze względu na fakt, iż przedłożonej AKL nie przedstawiono RCT, w których dowiedziono by wyższość wnioskowanego leku nad komparatorem, w Piśmie ws. minimalnych wskazano niespełnienie § 5. ust. 6 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. W odpowiedzi wskazano, iż pomimo faktu, iż w jedynym dostępnym badaniu porównującym bezpośrednio TER vs IFNB-1a s.c. (TENERE) nie wykazano IS różnic w odniesieniu do rocznej liczby rzutów i niepowodzenia leczenia (a więc kolejno drugi i pierwszorzędownego punktu końcowego), zapisy w/w art. nie mają zastosowania, ponieważ dla jednego z parametrów mierzonych w badaniu TENERE w kwestionariuszu TSQM – wygody stosowania – wykazano IS różnicę na korzyść TER vs. IFNB-1a s.c. Jako potwierdzenie powyższego wskazano wspomnianą wcześniej publikację *Prosser 2003*, w którym również wykazano obniżenie jakości życia u chorych na SM, związane z podawaniem leku w iniekcjach. Jednakże w opinii analityków Agencji art. 13 ust. 3 i 4 Ustawy o refundacji ma zastosowanie ze względu na fakt, iż ocena satysfakcji z leczenia w kwestionariusz TSQM (w tym wygody stosowania) nie była pierwszorzędownym PK badania TENERE oraz fakt, iż badanie *Prosser 2003* nie było dotyczyło wnioskowanej technologii.

Pomimo wskazanych argumentów w ramach uzupełnienia AE względem wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, przedstawiono w niej wartość CUR dla TER i IFNB-1a s.c. Oszacowanie ceny zgodnej z zapisami art. 13 ust. 3 i 4, a więc urzędowej ceny leku, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt komparatora przedstawiono w Tabeli 34 (jest ona tożsama z ceną skalkulowaną zgodnie z zapisami § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).

Komentarz analityków Agencji dot. wyboru użyteczności stanów zdrowia:

W przedłożonej AE zależność QoL od stopnia niepełnosprawności podanej w skali EDSS określono na podstawie publikacji *Putzki 2009*. W publikacji tej dla oceny niepełnosprawności w skali EDSS ≥ 7 pkt podano stałą jakość życia równą 0,35. W świetle innych odnalezionych przez wnioskodawcę publikacji, w których QoL przyjmowały nawet ujemne wartości dla kolejnych ocen w skali EDSS, powyższe założenie budziło wątpliwości analityków Agencji. W odpowiedzi na Pismo ws. minimalnych wskazano, iż szukano publikacji umożliwiających określenie liniowych zależności QoL od wyniku w skali EDSS w przedziałach, zaś ze względu na przyjęcie braku różnic w skuteczności TER i komparatora, wybór źródła danych do określenia QoL w zależności od EDSS nie wpłynie na inkrementalną wartość QALY. Analitycy Agencji zgadzają się z powyższym stwierdzeniem, jednakże w celu lepszego odwzorowania rzeczywistości w obliczeniach własnych Agencji zdecydowano się na wykorzystanie wartości powyższej zależności pochodzących z publikacji *Orme 2007* (przedstawionych również w publikacji *Normann 2011*) oraz wykorzystanej w analizie ekonomicznej ocenianej przez NICE w 2014 r. (rekomendacja refundacyjna *NICE 2014*).

Komentarz analityków Agencji dot. innych błędów w podejściu analitycznym:

Wymienione powyżej niezgodności wskazano w Piśmie ws. minimalnych. W nadesłanej odpowiedzi wskazano, iż dane z opublikowanych badań i wykonane modelowanie nie wskazują na możliwość wystąpienia *okoliczności, w których u istotnego odsetka chorych spełnione będą kryteria wykluczenia z programu lekowego*. Ponadto wskazano, iż ze względu na przyjętą strukturę modelu (model deterministyczny) oraz dostępne dane nie było możliwe uwzględnienie prawdopodobieństwa wyłączenia chorego z PL ze względu na stan niepełnosprawności określony w skali EDSS $>4,5$ pkt czy też przejścia do postaci wtórnie postępującej SM. Wskazano dodatkowo, iż przy założeniu przebywania chorego we wnioskowanym PL przez 7,13 lat (w analizie podstawowej), w przeprowadzonym modelowaniu stan EDSS

przekraczający 4,5 pkt jest osiągany dopiero po 12 latach. W związku z powyższym *wykluczenie z leczenia w programie lekowym z powodu pogorszenia stanu EDSS co najmniej do wartości 4,5 nie było explicite rozważane jako zaprzestanie leczenia w programie lekowym*. Nie podano natomiast szczegółowej argumentacji dla nieuwzględnienia możliwości progresji do SPMS. Jednakże ze względu na uznanie przez analityków Agencji arbitralnego ograniczenia czasu terapii w ramach PL (opisanych w poprzednim podrozdziale) za niewłaściwe w ramach obliczeń własnych Agencji zniesiono to arbitralne założenie i wprowadzono kryteria wykluczenia z PL dot. stanu niepełnosprawności w skali EDSS oraz przejściu chorego do SPMS.

Ponadto w czasie weryfikacji modelu stwierdzono, iż przedstawione wartości użyteczności stanów zdrowia dla poziomów niepełnosprawności przedstawionych w skali EDSS oparte na danych z publikacji *Orme 2007* nie były w pełni zgodne z wartościami zaprezentowanymi w publikacji. Pominięty został poziom niepełnosprawności 0 odpowiadający pełnej sprawności, a jego wartość została przyporządkowana wynikowi w skali EDSS równemu 1. Przesunięcie to kontynuowano do EDSS równego 4, a wartość odpowiadającej mu użyteczności stanu zdrowia pominięto.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidacja modelu według wnioskodawcy i AOTMIT:

Według deklaracji wnioskodawcy przeprowadzono wewnętrzną walidację i podjęto próbę wykonania walidacji zewnętrznej przedłożonego modelu. Walidacja wewnętrzna modelu polegała na wprowadzeniu skrajnych wartości dla zmiennych, uwzględnionych w modelu oraz analizowania ich *pod kątem poprawności generowanych wyników*. Nie sprecyzowano jednak w jaki sposób wykonano sprawdzenie teź poprawności. Jako dodatkowy element teź walidacji autorzy przedłożonej AE wskazali wykonaną analizę wrażliwości. Nie podano konkretnie jakie wyniki miała opisana walidacja wewnętrzna.

W ramach walidacji zewnętrznej *podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu*. W wyniku powyższego wyszukiwania autorzy przedłożonej analizy, zidentyfikowali jedynie rekomendację refundacyjną SMC, w której opisano przekazaną SMC przez podmiot odpowiedzialny analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis, CMA*). Rozpatrując założenia ocenianej w ramach niniejszej AWA analizy ekonomicznej oraz te przyjęte we wspomnianej powyżej CMA należy zwrócić uwagę na następujące fakty:

- w CMA wykonano porównanie TER względem innych leków DMT, w tym IFNB-1a s.c. (Rebif) zaś w niniejszej analizie wykonano jedynie porównanie z jednym komparatorem (Rebif);
- przyjęty w CMA horyzont czasowy wynosił 1 lub 2 lata, natomiast przedłożoną CUA wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy czym uwzględniono w nim, iż leczenie we wnioskowanym programie lekowym trwa jedynie 7,13 lat (szczegółowy komentarz dotyczący przyjęcia teź wartości przedstawiono w dalszej części niniejszego rozdziału);
- kategorie kosztów uwzględnione w obu analizach różniły się ze względu na przyjętą technikę analityczną. W analizie ocenianej przez SMC analizowano jedynie koszty leków i ich podania oraz monitorowania i leczenia działań niepożądanych. Natomiast w niniejszej analizie uwzględniono poza kosztami leków, również koszty premedykacji przy stosowaniu IFNB-1a (przyjęte jako koszt 2 tabl. paracetamolu, ponoszone jedynie przez pacjenta) oraz monitorowania i diagnostyki zgodnie z wyceną ryczałtu w obecnie istniejącym programie lekowym, a także koszty leczenia rzutu choroby (jednakowe dla obu porównywanych technologii) i koszty leczenia objawowego (które, jak wskazano w przedłożonej analizie, obejmuje również *niewielkie koszty leczenia ewentualnych działań niepożądanych*). Należy zauważyć, iż w ocenianej w niniejszej AWA analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych zakładając, porównywalne bezpieczeństwo TER i IFNB-1a s.c., co założono na podstawie braku różnic w badaniu TENERE w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych oraz większości innych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa stosowania;
- nie uwzględnienie w CMA obniżenia jakości życia, wynikającego z podania IFNB w postaci wstrzyknięć – analogiczne założenie o braku wpływu drogi podania analizowano w przedłożonej AE w ramach analizy wrażliwości;
- założenie o porównywalnej skuteczności teryflunomidu i innych DMT oparto na podstawie wyników badania TENERE (bezpośrednie porównanie TER vs IFNB-1a s.c.) oraz wyników MTC (porównanie pośrednie), którą wykonano w celu potwierdzenia porównywalnej skuteczności TER vs GA oraz pozostałym IFNB.

Autorzy przedłożonej AE przeliczyli roczne koszty uzyskane w CMA, ocenianej przez SMC i zestawili je z wynikami własnej analizy w przeliczeniu na analogiczne okresy horyzontu czasowego. Na podstawie powyższego wskazali, iż *wielkość kosztów uwzględnionych w obu analizach jest podobna*. Należy jednakże pamiętać, iż kategorie kosztów uwzględnione w ocenianej analizie różnią się od tych przyjętych w CMA.

Podsumowując należy zauważyć, iż w ocenianej AE jedynie opis walidacji zewnętrznej w zakresie porównania jej wyników z ocenianą przez SMC w 2014 r. CMA pozwala na weryfikację jej przebiegu przez analityków AOTMiT. Warty podkreślenia jest fakt, iż autorzy przedłożonej analizy wybrali jedynie tę analizę, nie uwzględniając w ramach walidacji zewnętrznej innych, ocenianych przez inne agencje HTA analiz ekonomicznych, z których niektóre również były CUA, przeprowadzonymi w dożywnym horyzoncie czasowym.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze założenia analiz ekonomicznych, odnalezionych w wyniku wyszukiwania Agencji.

Tabela 30 Opis analiz ekonomicznych dla TER ocenianych przez inne Agencje HTA

Agencja HTA, rok	Opis ocenianej analizy ekonomicznej
CADTH, 2014	<p>CUA, model Markowa, uwzględniający możliwość przejść pomiędzy stanami EDSS oraz z RRMS do SPMS i do zgonu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 letni horyzont czasowy (1 cykl= 1 rok); - porównanie: TER vs IFNB-1a i.m. (Avonex), IFNB-1a s.c. (Rebif), GA oraz fumaran dimetylu; - dane kliniczne (ryzyko progresji choroby, ARR, odsetek utraty pacjentów) określono na podstawie nieopublikowanej MTC; - naturalny przebieg SM określono na podstawie: rejestru pacjentów <i>London Ontario</i>, uzupełnionego o wyniki grupy PLC z badań TEMSO i TOWER. <p>Zdaniem CDEC (ang. <i>The Canadian Drug Expert Committee</i>) występują następujące ograniczenia przedłożonej analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ograniczenie wiarygodności MTC, wynikające z włączenia do niej badań opublikowanych po 2000 r. i ocenie skumulowanej niepełnosprawności utrzymującej się przez 3 mies. – co może powodować uzyskanie wyników lepszych dla TER; - alternatywne wartości użyteczności – te przyjęte w analizie są znacznie niższe niżeli te przyjmowane w innych opublikowanych badaniach; - ze względu na przejściowy charakter raportowanych AEs, we własnej analizie CDEC nie uwzględnił kosztów ani redukcji jakości życia wynikających z ich występowania.
NICE, 2014	<p>CUA, model Markowa, uwzględniający 20 stanów (uwzględniających stan EDSS oraz postać SM).</p> <ul style="list-style-type: none"> - porównanie TER vs IFNB-1a s.c. (Rebif), IFNB-1a i.m. (Avonex), IFNB-1b (Betaferon), GA. - zakończenie terapii warunkowało osiągnięcie EDSS 6 (granica dla DMT) lub przejście do SPMS. - prawdopodobieństwo zgonu zależało od stanu EDSS, wieku oraz płci. - wyn ki oraz wartości prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami określono na podstawie wykonanej MTC (wpływ leczenia na progresję, częstość rzutów, liczbę hospitalizacji z powodu rzutu, odsetek pacjentów zaprzestających leczenia i ryzyko działań niepożądanych) lub dostępnej literatury; - założono możliwość pozostania w tym samym stanie, bądź przejście do stanu gorszego lub SPMS lub zgonu. Nie uwzględniono możliwości poprawy stanu zdrowia pacjenta - horyzont czasowy: 50 lat (1 rok) – wiek pacjenta w chwili wejścia do modelu: 39 lat (na podstawie wartości z PAS), stan niepełnosprawności: 0-7 w skali EDSS - dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów - wartości użyteczności dla każdego ze stanów EDSS w modelu wnioskodawcy pochodziły z publikacji <i>Orme 2007</i> (0,870 dla EDSS 0 oraz -0,049 dla EDSS 8 i -0,195 dla EDSS 9); - dekrementy użyteczności dot. rzutów choroby (odmienne dla rzutów wymagających hospitalizacji i tych bez hospitalizacji – publikacja <i>Prosser</i>), opieki nad chorym (perspektywa społeczna – publikacja <i>Orme 2007</i>), zdarzeń niepożądanych (na podstawie opublikowanej literatury, przyjęto następujące dekrementy: -0,0001 – nudności, -0,0004 – biegunka, -0,1140 – cienienie włosów, -0,0014 – zmęczenie, -0,0002 – ból głowy, -0,0001 – reakcje systemowe występujące bezpośrednio po iniekcji, -0,0034 – ból stawów, -0,0343 do -0,0114 – objawy grypopodobne); - uwzględnione kategorie kosztów: podania leku, monitorowania, związane ze zdarzeniami niepożądanymi, stanów zdrowotnych (koszty medyczne i niemedyczne). Założono, że podanie TER wiąże się z zerowymi kosztami podania, ze względu na doustną drogę podania. - wyniki przedłożonej analizy w wariancie podstawowym wskazywały na dominację TER nad wszystkimi analizowanymi komparatorami.
PBAC, 2013	<p>CMA – na podstawie twierdzenia o niegorszej skuteczności (ang. <i>non-inferiority</i>) w porównaniu do IFNB w odniesieniu do ARR. Uwzględniono koszty dla zdarzeń niepożądanych, premedykacji, kosztów podania leków oraz monitorowania.</p> <ul style="list-style-type: none"> - założony wyższy poziom <i>compliance</i> dla TER niż IFNB. Przyjęty poziom <i>compliance</i> dla TER był oparty na wartości <i>compliance</i>, określonej dla fingolimodu w <i>Treatment Compliance Report</i>.

Zestawiając powyższe dane, należy zwrócić uwagę, iż inne CUA były przeprowadzane przy użyciu modelu Markowa dla porównania TER z wieloma komparatorami – IFNB oraz GA a także w jednym przypadku

z fumaranem dimetylu. Uzasadnienie kliniczne dla wyboru tejże techniki analitycznej opierano w powyższych analizach m.in. na przeprowadzonej analizie MTC. W żadnej z nich nie uwzględniono redukcji użyteczności ze względu na różnicę w drodze podania – co stoi w sprzeczności z założeniem ocenianej AE. Założono natomiast redukcję użyteczności ze względu na występowanie działań niepożądanych, która to nie została uwzględniona w przedłożonej analizie. Jednakże mając na uwadze komentarz CDEC przyjęcie powyższego założenia nie jest ograniczeniem niniejszej analizy.

Należy również zauważyć, iż w ramach powyższych CUA wykorzystano modele Markowa, w których uwzględniono możliwość przejścia pomiędzy stanami EDSS oraz przejście do postaci wtórnie postępującej SM, co natomiast nie zostało uwzględnione w przedłożonym modelu. Nie uwzględnienie możliwości przejścia do tej postaci SM (która jest jednym z kryteriów wykluczenia z wnioskowanego PL) w przedłożonym modelu, została wskazana w Piśmie ws. minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał jedynie, iż „nie było możliwe wykonanie wiarygodnego i szczegółowego modelu Markowa, w którym możliwe byłoby określenie prawdopodobieństwa wystąpienia okoliczności wykluczających z leczenia w programie lekowym np. (...) progresji do postaci wtórnie postępującej SM”, nie przedstawiając jednocześnie szerszego uzasadnienia dla tego faktu. W związku z powyższym ograniczeniem przedłożonego modelu analitycy AOTMiT zdecydowali się wprowadzić możliwość przejścia z RRMS do postaci wtórnie postępującej do modelu, wykorzystanego w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki tych oszacowań przedstawiono w rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji*.

Wykorzystano w nich również inne wartości użyteczności w zależności od stanu EDSS, pochodzące z publikacji *Orme 2007*, nie zaś jak w ocenianej AE z publikacji *Putzki 2009*. Wartości te zostały uwzględnione w obliczeniach własnych Agencji, ze względu na uwagi dotyczące przyjętych w przedłożonej AE wartości użyteczności (przedstawione w rozdz. 4.3.)

W wyniku przeprowadzonej przez Agencję walidacji wewnętrznej modelu, polegającej na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych oraz wartości skrajnych, a także sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych do modelu z wartościami i założeniami zawartymi w wersji papierowej AE oraz deklarowanymi źródłami, nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję modelu. Testowanie wartości zerowych oraz skrajnych dla kosztów TER zwracało spójne wartości. W ostatecznej wersji AE nie stwierdzono również błędów w założeniach dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń. Stwierdzono natomiast błąd, niepozwalający wprowadzić wartości większej niż 9 lat dla czasu leczenia w programie lekowym, co jest sprzeczne z założeniami uzgodnionego projektu PL. W modelu stwierdzono również błąd we wprowadzonych wartościach użyteczności zależnej od poziomu niepełnosprawności wyrażonego w skali EDSS co zostało opisane pod tabelą w rozdz. 4.3.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Wyniki AE przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). W celu łatwiejszej interpretacji wyników przedstawiono jedynie wartość kosztów różniących dla porównywanych leków, wyniki CUA wnioskodawcy z uwzględnieniem wszystkich kosztów przedstawiono w AE wnioskodawcy. Pominięto również wyniki z perspektywy społecznej (dla której wartość kosztów różniących oraz ICUR są tożsame z analogicznymi wartościami oszacowanymi z perspektywy wspólnej) – znajdują się one w analizach wnioskodawcy.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Według modelu Wnioskodawcy stosowanie TER w porównaniu do podawania IFNB-1a s.c. we wnioskowanym wskazaniu wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [] QALY przy koszcie wyższym w perspektywie płatnika publicznego o [] zł, zaś w perspektywie wspólnej wyższym o [] zł. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR wynosi w tych perspektywach odpowiednio: 70 877,09 zł/QALYG, 68 505,60 zł/QALYG.

Tabela 31. Wyniki CUA wnioskodawcy dla TER vs IFNB-1a s.c.

Perspektywa	Płatnika publicznego		Wspólna	
	TER	IFNB-1a s.c.	TER	IFNB-1a s.c.
Efekt [QALY]	[]	8,471	[]	8,471
Efekt inkrementalny [QALYG]	-	[]	-	[]
Koszt całkowity (różnicujące) [zł]	[]	334 136,36	[]	334 921,47
Koszt inkrementalny [zł]	-	[]	-	[]
ICUR [zł/QALYG]	-	70 877,09	-	68 505,60

Perspektywa	Płatnika publicznego		Wspólna	
	TER	IFNB-1a s.c.	TER	IFNB-1a s.c.
Progowa CZN [zł]		4 169,89		4 178,65

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności kosztowej wynoszącym 119 577 zł/QALYG cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Aubagio wynosi **4 169,89 zł** w perspektywie płatnika publicznego oraz **4 178,65 zł** w perspektywie wspólnej.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach przedłożonej analizy ekonomicznej przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testował wpływ następujących parametrów na uzyskane wyniki (w nawiasie podano źródła wartości skrajnych):

- dyskontowanie – 3 warianty: 5% efekty i 5% koszty; 0% efekty i 0% koszty; 0% efekty i 5% koszty (wytyczne Agencji),
- koszt IFNB-1a (wartości ekstremalne),
- uwzględnione koszty (wartości ekstremalne),
- jakość życia chorych w zależności od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (*Phillips 2004, Pan 2012*),
- obniżenie jakości życia opiekunów w następstwie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (założenia ekstremalne),
- obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem rzutu choroby (*Dorsey 2007, Bell 2007*),
- obniżenie jakości życia związane z podaniem leku w iniekcji podskórnej (założenie ekstremalne, *Prosser 2003*),
- czas trwania obniżenia jakości życia w związku z wystąpieniem rzutu [mies.] (*Kobelt 2003, Touchette 2003*),
- leczenie rzutu choroby w ramach hospitalizacji (założenia ekstremalne),
- koszt leczenia rzutu w ramach hospitalizacji (JGP A36 do 1 mies. lub 17 dni),
- koszt leczenia rzutu w ramach leczenia ambulatoryjnego (koszt prednizonu lub podania, metyloprednizonu i prednizolonu),
- płeć chorych, kobiety (założenia ekstremalne),
- początkowy wiek chorych (*Vermersch 2013*),
- multiplikatywny parametr przeżycia (obniżenie długości życia o 20 lat lub 17 lat),
- długość horyzontu czasowego (PL, wytyczne Agencji),
- TER: początkowe EDSS (*Vermersch 2013*),
- TER: zmiana EDSS po 48 tyg. (*Confavreux 2012*),
- TER: zmiana EDSS po 372 tyg. (*Confavreux 2012*),
- TER: częstość rzutów w trakcie terapii (pierwsze 2 lata terapii) (*Vermersch 2013*),
- TER: częstość rzutów w trakcie terapii (od 3 roku terapii) (*O'Connor 2006, TEMSO*),
- TER: czas leczenia w PL [lata] (wcześniejsze zapisy PL, *Ebers 2010*),
- IFN: początkowe EDSS (*Vermersch 2013*),
- IFN: zmiana EDSS po 48 tyg. (*Confavreux 2012*),
- IFN: zmiana EDSS po 372 tyg. (*Confavreux 2012*),
- IFN: częstość rzutów w trakcie terapii (pierwsze 2 lata terapii) (*Vermersch 2013*),
- IFN: częstość rzutów w trakcie terapii (od 3 roku terapii) (*O'Connor 2006, TEMSO*),
- IFN: czas leczenia w PL [lata] (wcześniejsze zapisy PL, *Ebers 2010*),
- EDSS w momencie zaprzestania leczenia (*Siger 2011*),
- EDSS w 6 mies. po zaprzestaniu leczenia (*Siger 2011*),
- EDSS w 12 mies. po zaprzestaniu leczenia (*Siger 2011*),
- EDSS w 24 mies. po zaprzestaniu leczenia (*Siger 2011*),

- EDSS w 36 mies. po zaprzestaniu leczenia (*Siger 2011*),
- ARR w trakcie leczenia (*Siger 2011*),
- ARR w 6 mies. po zaprzestaniu leczenia (*Siger 2011*),
- ARR w 12 mies. po zaprzestaniu leczenia (*Siger 2011*),
- ARR w 24 mies. po zaprzestaniu leczenia (*Siger 2011*),
- ARR w 36 mies. po zaprzestaniu leczenia (*Siger 2011*).
- modelowanie ARR po zakończeniu leczenia (założenia ekstremalne).

Analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, iż największy wpływ na wyniki AE miało, m.in.: przyjęcie maksymalnego kosztu IFNB-1a (wynikającego z uwzględnienia kosztu jedynie droższego opakowania produktu leczniczego Rebif – 4x1,5 ml), przyjęcie maksymalnej wartości obniżenia jakości życia związanego z podaniem IFNB w iniekcji podskórnej, a także czasu leczenia w programie lekowym.

Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych parametrów testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy z obu perspektyw. Pozostałe wyniki analizy wrażliwości dostępne są w analizach wnioskodawcy.

Tabela 32. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy, perspektywa płatnika publicznego

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Analiza podstawowa		70 877,09	-	4 169,89
Koszt interferonu beta-1a	max	56 356,11	-20%	4 223,53
Obniżenie jakości życia związane z podaniem leku w iniekcji podskórnej	max: 0,20	19 407,81	-73%	5 341,29
TER: Początkowe EDSS	min: 1,37	20 685,28	-71%	5 247,42
TER: Zmiana EDSS po 48 tyg.	min: -0,10	62 828,51	-11%	4 225,57
	max: 0,00	81 200,07	15%	4 114,20
TER: Częstość rzutów w trakcie terapii (pierwsze 2 lata terapii)	max: 0,33	81 614,24	15%	4 125,78
TER: Czas leczenia w PL [lat]	max: 8,90	137 755,12	94%	3 875,88
IFN: Początkowe EDSS	max: 2,84	20 937,71	-70%	5 329,08
IFN: Zmiana EDSS po 48 tyg.	min: -0,10	81 200,07	15%	4 114,20
	max: 0,00	62 828,51	-11%	4 225,57
IFN: Częstość rzutów w trakcie terapii (pierwsze 2 lata terapii)	min: 0,14	83 040,32	17%	4 120,12
	max: 0,30	64 086,57	-10%	4 199,31

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy, perspektywa wspólna

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Analiza podstawowa		-68 505,60	-	4 178,65
Koszt interferonu beta-1a	max	53 984,63	-21%	4 232,29

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
Obniżenie jakości życia związane z podaniem leku w iniekcji podskórnej	max: 0,20	18 758,45	-73%	5 350,06
TER: Początkowe EDSS	min: 1,37	18 894,09	-72%	5 270,19
TER: Zmiana EDSS po 48 tyg.	min: -0,10	60 172,53	-12%	4 236,59
	max: 0,00	79 193,47	16%	4 120,70
TER: Częstość rzutów w trakcie terapii (pierwsze 2 lata terapii)	max: 0,33	79 551,50	16%	4 133,15
TER: Czas leczenia w PL [lat]	max: 8,90	137 311,59	100%	3 878,67
IFN: Początkowe EDSS	max: 2,84	21 196,02	-69%	5 325,57
IFN: Zmiana EDSS po 48 tyg.	min: -0,10	79 193,47	16%	4 120,70
	max: 0,00	60 172,53	-12%	4 236,59
IFN: Częstość rzutów w trakcie terapii (pierwsze 3 829,632 lata terapii)	min: 0,14	81 018,59	18%	4 127,31
	max: 0,30	61 519,82	-10%	4 208,99

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia braku obniżenia jakości życia związanego z podaniem leku w iniekcji podskórnej, a więc założenia o braku różnic w efektach zdrowotnych TER i IFNB-1a s.c. W związku z powyższym analiza wrażliwości dla tego parametru polegała na przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów. Jej wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Wyniki CMA wnioskodawcy dla TER vs IFNB-1a s.c.

Perspektywa	Płatnika publicznego		Wspólna	
	TER	IFNB-1a s.c.	TER	IFNB-1a s.c.
Koszt całkowity* [zł]		424 322,02		538 317,02
Koszt inkrementalny [zł]	-		-	
CZN zgodna z ** [zł]	-	3 728,18	-	3 736,93

* koszt całkowity w CMA uwzględnia wszystkie kategorie kosztów, także koszty nieróżniące.

** CZN zgodna z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, jest ceną zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Aubagio) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (produkt leczniczy Rebif), jest równa zero.

6.1.1. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji starano się dostosować model wnioskodawcy do założeń wnioskowanego projektu programu lekowego, tj. uwzględniony czas leczenia w programie lekowym wydłużono do okresu dożywotniego (40 lat), przy założeniu, że stan kliniczny chorego (poziom niepełnosprawności) oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS nie może przekroczyć 4,5, co stanowi kryterium wyłączenia z Programu. Uwzględniono również roczne prawdopodobieństwo progresji z RRMS do SPMS w zależności od wartości EDSS (wartości zaczerpnięte z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr: AOTM-OT-4351-4/2014, określony na podstawie analizy NICE 2007, w której bazowano na rejestrze pacjentów London Ontario). Wyniki oszacowań przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 35 Wartości podane w analizie Wnioskodawcy.

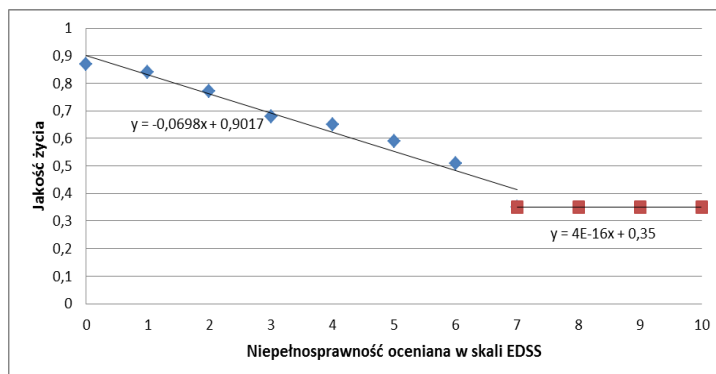
	TER	IFNB-1a s.c.	Różnica
Efekt zdrowotny [QALY]		8,471	

Koszt całkowity* [zł]		424 322,02	
ICUR [zł/QALYG]	70 877,09		

* Podany koszt całkowity uwzględnia wszystkie kategorie kosztów, łączenie z kosztami nieróżniącymi

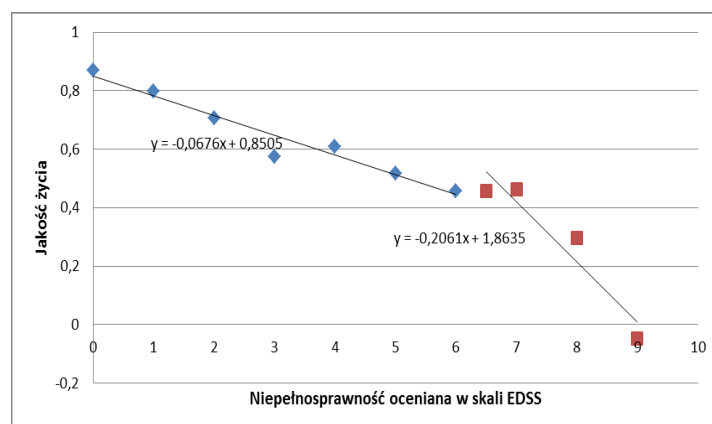
Na poniższym wykresie przedstawiono wykorzystaną w AE wnioskodawcy, zależność QoL od poziomu niepełnosprawności w skali EDSS, określoną na podstawie publikacji *Putzki 2009*.

Rysunek 2 Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS (*Putzki 2009*)



Tak jak wspomniano w rozdz. 4.3. (komentarz pod tabelą) ze względu na przyjęcie braku różnic w skuteczności TER i IFNB-1a s.c., wybór źródła danych do określenia QoL w zależności od EDSS nie miał wpływu na inkrementalną wartość QALY. Jednakże w celu pełniejszego odwzorowania wpływu wnioskowanego produktu leczniczego na jakość życia chorych w obliczeniach własnych Agencji zdecydowano się wykorzystać zależność QoL od zmian stopnia niepełnosprawności w skali EDSS pochodzącą z publikacji *Orme 2007*, które zostały wykorzystane w CUA ocenianej przez NICE w 2014 r.

Rysunek 3 Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS (*Orme 2007*)



Ponadto jak wskazano w rozdz. 4.3. w danych zaimplementowanych do modelu Wnioskodawcy, twórcy analiz nie uwzględnili wartości jakości życia odpowiadającej poziomowi niepełnosprawności wyrażonemu w skali EDSS wartością 4, pominięto również bazowy poziom skali EDSS równy 0, a odpowiadającą mu wartość jakości życia przyporządkowano stopniowi niepełnosprawności w EDSS równemu 1, co spowodowało dalsze przesunięcie wartości jakości życia, aż do poziomu EDSS równemu 4.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji oparte na przyporządkowanych wartościach jakości życia do stanów niepełnosprawności chorych z publikacji *Putzki 2009* oraz *Orme 2007* przy założeniu o czasie przebywania pacjenta w programie lekowym zależnym jedynie od stopnia niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS oraz prawdopodobieństwa progresji do SPMS.

Tabela 36 Wyniki po wprowadzeniu założeń.

	Putzki 2009			Orme 2007		
	TER	IFNB-1a s.c.	Różnica	TER	IFNB-1a s.c.	Różnica
Efekt zdrowotny [QALY]		8,229			6,931	
Koszt całkowity [zł]		585 481,26			563 995,44	
ICUR [zł/QALYG]	61 538,15			61 538,15		

Niższa wartość współczynnika ICUR, przedstawionego w powyższej tabeli, względem ICUR oszacowanego w analizach Wnioskodawcy wynika jedynie z faktu, iż usunięto założenie o leczeniu w programie przez okres 7,13 roku, a co za tym idzie wydłużył się okres w którym dekrement użyteczności, wynikający z podania komparatora w iniekcjach podskórnych, wpływa na obniżenie się QALY pacjentów stosujących interferon beta-1a, a tym samym zwiększa się różnica efektów zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami, przy jednoczesnym mniejszym zwiększeniu się różnicy kosztów całkowitych.

W powyższych obliczeniach zgodnie z podejściem autorów przedłożonej AE uwzględniono obniżenie jakości życia wynikające z drogi podania IFNB, oszacowane na podstawie wartości wskazanych przez osoby zdrowe (reprezentantów ogółu społeczeństwa) z publikacji *Prosser 2003*. Dla pełniejszego obrazu poniżej prezentowane są wyniki uwzględniające obniżenie jakości życia wynikające z drogi podania IFNB-1a s.c., oszacowane na podstawie wartości wskazanych przez chorych na SM. W ocenie analityków wartości te pozwalają bowiem na lepsze odwzorowanie ubytku jakości życia pacjentów z SM, stanowiących populację docelową dla wnioskowanego leku.

Tabela 37 Wyniki przy uwzględnieniu obniżenia jakości życia, wynikającego z podania IFN w iniekcjach podskórnych, oszacowane osób chorych.

	Putzki 2009			Orme 2007		
	TER	IFNB-1a s.c.	Różnica	TER	IFNB-1a s.c.	Różnica
Efekt zdrowotny [QALY]		8,578			7,280	
Koszt całkowity [zł]		585 481,26			563 995,44	
ICUR [zł/QALYG]	185 411,05			185 411,05		

Natomiast poniższa tabela przedstawia wyniki obliczeń z uwzględnieniem kosztu komparatora (lek Rebif) wynikającego z Komunikatu NFZ o liczbie i wartości refundacji (za okres styczeń- listopad 2014), który jak wskazali autorzy przedłożonych analiz, pozwala na dobre oszacowanie kosztu komparatora z uwzględnieniem ewentualnych instrumentów podziału ryzyka. Zdecydowano się przedstawić poniższy wariant oszacowań, ze względu na podejście autorów przedłożonych analiz, zaprezentowane w AWB, w której w wariacie podstawowym oszacowań wykorzystano koszt komparatorów określony na podstawie powyższego komunikatu. Analizując poniższe wyniki, widać, iż oparcie obliczeń na koszcie ponoszonym realnie przez płatnika publicznego na refundację leku Rebif, znacznie wpłynęło na inkrementalną różnicę kosztów, a tym samym znacznie zwiększyło oszacowany ICUR.

Tabela 38 Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla interferonu beta-1a (z użytecznością dla osób zdrowych)

	Putzki 2009			Orme 2007		
	TER	IFNB-1a s.c.	Różnica	TER	IFNB-1a s.c.	Różnica
Efekt zdrowotny [QALY]		8,229			6,931	
Koszt całkowity [zł]		397 328,90			397 328,90	
ICUR [zł/QALYG]	421 756,02			421 756,02		

7. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

7.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez Wnioskodawcę było oszacowanie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych, chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w ramach już istniejącego Programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana, została obliczona poprzez uśrednienie danych dotyczących ilości osób chorych na SM w Polsce, zaczerpniętych z *Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym, przygotowanym dla MZ na lata 2006-2008* oraz *MSIF 2008*, a następnie uwzględniając aktualną liczbę mieszkańców Polski – ok. 38,5 mln

(Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej z 2013 r. – przyjęta wartość jest zgodna również z najnowszym Rocznikiem Statystycznym z 2014 r.) uzyskano chorobowość wynoszącą ok. 52 000 chorych. Zakładając, że odsetek chorych na SM z postacią rzutowo-remisyjną wynosi 80% (Potemkowski 2009, Mirowska 2007) oszacowano, że w Polsce liczba takich chorych wynosi ok. 41 600.

Komentarz analityka Agencji: Wnioskodawca podaje, że populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym pokrywa się z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana. Należy jednakże zwrócić uwagę na fakt, że zgodnie z wnioskiem refundacyjnym lek ma być stosowany w ramach PL obejmującego I linię leczenia RRMS, co zawęża populację chorych w stosunku do wskazania rejestracyjnego (gdzie nie sprecyzowano postaci RRMS). Potwierdzeniem na powyższe zawężenie populacji docelowej, w stosunku do populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym są odnalezione rekomendacje refundacyjne (m.in. NICE 2014), w których odnoszono się również do porównania zastosowania TER z fingolimodem i natalizumabem odpowiednio w leczeniu wysoce aktywnej, czy szybko rozwijającej się postaci RRMS. Leki te są zaś finansowane ze środków publicznych w ramach innego niż wnioskowany programu lekowego (stanowiącego załącznik B.46. do *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r.*). W związku z powyższym populacja docelowa wskazana we wniosku nie pokrywa się w pełni z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana.

Oszacowania wielkości populacji leczonej we wnioskowanym PL (populacji docelowej) przedstawione przez Wnioskodawcę oparto na opiniach ekspertów klinicznych⁶ oraz na podstawie danych NFZ z okresu styczeń-listopad 2014. Eksperci udzielali odpowiedzi na zadane pytania w momencie, gdy długość leczenia chorych w ramach PL była ograniczona do 60 mies. Według aktualnych zapisów, terapia powinna trwać tak długo, jak przynosi efekty. W związku z powyższym, Wnioskodawca skorygował wskazania ekspertów o liczbę osób, które przy braku wydłużenia okresu leczenia zostałyby wyłączone z PL. Ponadto, eksperci wskazali swoje szacunki w okresie 2013-2016 r., a horyzont czasowy analizy obejmuje okres od początku lipca 2015 r. do końca czerwca 2017 r., więc w analizie dla I roku przyjęto średnią z lat 2015-2016, natomiast dla II roku – z lat 2016-2017. Wartości dla roku 2017 uzyskano poprzez ekstrapolację metodą regresji liniowej.

W wariancie minimalnym oszacowań wielkości populacji leczonej w PL, Wnioskodawca wykorzystał również dane NFZ, które obejmowały okres czasu od stycznia do listopada 2014 r. Dane te zostały estymowane na cały rok, a następnie skorygowane analogicznie jak w przypadku oszacowań eksperckich.

Wnioskodawca założył, że pozytywna decyzja dotycząca refundacji terapii teryflunomidem w ramach PL nie wpłynie na wydolność systemu ochrony zdrowia w Polsce i wielkość populacji leczonej w PL będzie taka, jak wielkość oszacowanej populacji docelowej.

Zgodnie z założeniem Wnioskodawcy, produkt leczniczy Aubagio stosowany będzie jedynie u pacjentów nowo włączanych do PL. Nie rozpatrzono możliwości podjęcia leczenia przez pacjentów, którzy stosują obecnie IFNB lub GA (zmiany terapii). W związku z tym, Wnioskodawca dokonał oszacowania (na podstawie danych literaturowych – *Potemkowski 2009* oraz danych NFZ o kolejkach oczekujących na leczenie stwardnienia rozsianego – <http://kolejki.nfz.gov.pl/>) całkowitej rocznej liczby chorych rozpoczynających terapię w PL oraz odsetka pacjentów, którzy będą leczeni Aubagio, który to określił natomiast na podstawie telefonicznej ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

Komentarz analityków AOTMiT:

Na str. 20 (*Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją*) oraz 47 (*Założenia i ograniczenia*) AWB Wnioskodawcy podano, że założeniem analizy jest, iż terapię teryflunomidem będą mogli rozpoczynać zarówno pacjenci nowo włączeni do PL jak i chorzy dotychczas leczeni substancjami obecnie refundowanymi w ramach PL. Jednakże, powyższe nie znajduje odzwierciedlenia w wykonanych oszacowaniach. Ponadto autorzy analizy nie wskazali powodu, dla którego możliwość zmiany terapii nie została uwzględniona w modelu.⁷ Należy zauważyć, iż dane o kolejkach oczekujących pacjentów

⁶ Ankieta pisemna przeprowadzona została wśród następujących ekspertów klinicznych: [REDACTED]

[REDACTED]. Ankietę przeprowadzono w związku z innym lekiem stosowanym w leczeniu SM, a w ramach niniejszej analizy wykorzystano jedynie informacje dot. samej choroby i obecnej praktyki klinicznej. Ankieta w formie cyfrowej została przesłana ekspertom do pisemnego wypełnienia. Należy zauważyć, iż w odpowiedzi nie przedstawiono (załączono) kopii oryginalnych odpowiedzi ekspertów, jedynie w nadesłanych uzupełnieniach AWB, przysyłanych po Piśmie ws. minimalnych, przepisano odpowiedzi ekspertów.

⁷ **Komentarz analityków AOTMiT:** W toku prac nad AWA nie odnaleziono opublikowanych danych dot. odsetka pacjentów leczonych IFNB lub GA, którzy muszą zmienić terapię ze względu na nietolerancję drogi podania leku lub preferencję

uwzględniają liczbę oczekujących na leczenie stwardnienia rozsianego zarówno w programie dot. I jak i II linii terapii. Ze względu na brak danych dot. ilości pacjentów oczekujących na leczenie II linii, nie można jednoznacznie stwierdzić, że zaniedbanie tej liczby nie wpłynie na dalsze obliczenia. Ponadto, na dzień 05.03.2015 r., w przypadku 4 placówek medycznych, średni czas oczekiwania wynosił ponad rok, co nie jest zgodne z założeniem Wnioskodawcy, że w ciągu roku wszyscy oczekujący chorzy rozpoczną leczenie.

Ponadto, autorzy ocenianej AWB nie przedstawili w jej wersji papierowej, danych dot. liczby pacjentów włączonych do wnioskowanego programu lekowego w podziale na poszczególne lata horyzontu czasowego (wartości te zostały przedstawione jedynie w załączonym do AWB dokumencie elektronicznym w arkuszu *Model*), co zostało wskazane w piśmie o niezgodnościach przedłożonych analiz z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych. W odpowiedzi na w/w pismo nie odniesiono się do w/w braków.

Oszacowania liczby pacjentów, u których dana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku opierały się pierwotnie na dostarczonej przez Wnioskodawcę prognozie sprzedażowej refundowanych opakowań w kolejnych latach horyzontu, nie zaś na podstawie oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1 i 2, co zostało wskazane w Piśmie ws. minimalnych. W odpowiedzi, twórcy analizy zastosowali nową metodykę oszacowań, która opierała się na określeniu liczebności pacjentów nowo włączanych do PL otrzymujących Aubagio, na podstawie ankiety telefonicznej przeprowadzonej wśród trzech ekspertów. Pierwotna wersja oszacowań (na podstawie danych od Wnioskodawcy) wskazywała na stosowanie produktu leczniczego Aubagio przez 108 i 435 chorych w I i II roku horyzontu czasowego. Tymczasem, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, twórcy analizy Wnioskodawcy założyli, że Aubagio stosowany będzie u 551 i 1 103 pacjentów w kolejnych latach analizy. Należy zwrócić uwagę na różnice w oszacowanych liczebnościach populacji chorych stosujących teryflunomid (odpowiednio ponad 5 i 2,5-krotny wzrost liczby nowo włączanych pacjentów stosujących TER, względem wartości pierwotnie uwzględnionych w AWB). Ponadto należy zauważyć, iż oszacowania ekspertów uzyskane w ramach przeprowadzonej ankiety telefonicznej są bardzo niespójne. Wartości odsetka chorych rozpoczynających leczenie, którzy będą przyjmowali terapię teryflunomidem wahają się od [] do []. Dodatkowo, sama metodologia przeprowadzenia ankiety budzi duże wątpliwości. Autorzy analizy podają jedynie, że ekspertom zadano pytanie: „*Jaki odsetek chorych rozpoczynających leczenie będzie leczyło się lekiem Aubagio w I i II roku od rozpoczęcia jego refundacji?*”. Nie przedstawiono jednak informacji, która precyzowałaby m.in.: czas, w jakim eksperci mieli odpowiedzieć na zadane pytanie lub czy mieli możliwość zapoznania się z tematyką zagadnienia. Natomiast sam charakter ankiety uniemożliwił weryfikację oryginalnych odpowiedzi ekspertów, co również ogranicza jej wiarygodność. Dodatkowo, autorzy analizy założyli, że prawdopodobna wartość szacunku każdego z ekspertów równa jest średniej z granic wskazanego przez niego przedziału, w związku z czym przyjęty w AWB odsetek noworozpoznanych chorych, rozpoczynających leczenie w PL, którzy otrzymają TER wynosił 42,5% (średnia z uśrednionych oszacowań ekspertów), która to wartość znacząco różni się od pierwotnych oszacowań.

Wątpliwości co zasadności przyjęcia powyższego odsetka uzasadnia również nadesłana do Agencji opinia prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz, która zaznaczyła, że „(...) *nawet uwzględniając preferencje chorych do leczenia lekami doustnymi, obowiązujące kryteria wyłączenia (pacjentki w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej antykoncepcji) będą ograniczać liczbę chorych kwalifikowanych do leczenia teryflunomidem (...)*”. Mając na uwadze powyższe należy pamiętać, iż w związku z możliwą teratogennością wnioskowanej technologii konieczne jest stosowanie antykoncepcji przez kobiety przyjmujące TER, co wiąże się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta i może ograniczać liczebność populacji chorych, która zdecyduje się na terapię TER. Konsultant Krajowa wskazała w swojej opinii, że produkt leczniczy Aubagio będzie stosowany u ok. 150 chorych. Ze względu na wskazane powyżej ograniczenia wiarygodności analizy Wnioskodawcy, zdecydowano się przeprowadzić oszacowania własne Agencji, które oparte zostały na danych wskazanych przez Konsultant Krajową (w każdym roku horyzontu AWB Aubagio będzie przyjmować 150 pacjentów nowowłączanych do PL).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z punktu widzenia podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (pacjenta).

doustnego przyjmowania leku (bądź też prawdopodobieństwa takiego przejścia). Dlatego też nie uwzględniono tej możliwości do obliczeń własnych Agencji.

Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy z perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku lipca 2015 r. do końca czerwca 2017 r., który według Wnioskodawcy stanowi okres, w którym terapia z wykorzystaniem leku Aubagio będzie dostępna w przypadku objęcia jej refundacją. Okres określany jako I rok, trwa od lipca 2015 r. do końca czerwca 2016 r., natomiast II rok – od lipca 2016 r. do końca czerwca 2017 r.

Komentarz analityka Agencji: Należy zwrócić uwagę na fakt, że założony odsetek chorych rozpoczynających leczenie Aubagio jest taki sam w I i II roku analizy oraz że autorzy analizy przyjęli, iż 2 letni horyzont czasowy jest wystarczającym okresem na stabilizację rynku. Oznacza to, że określony na podstawie ankiety telefonicznej 42,5% udział w leczeniu pacjentów nowo włączanych do PL będzie się utrzymywał na stałym poziomie, a tym samym lek Aubagio dążyć będzie do 42,5% udziału w rynku leków wszystkich pacjentów leczonych w ramach PL, co świadczy o tym, że założony 2 letni horyzont czasowy nie jest wystarczający do uzyskania stabilizacji na rynku. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji bazujących na założeniach przyjętych przez autorów analizy Wnioskodawcy, udział teryflunomidu w rynku leków modyfikujących przebieg SM wyniesie 6,54 i 10,72% w I i II roku horyzontu czasowego. Należy zwrócić uwagę na fakt, że nieprawidłowość tego parametru dotyczy jedynie AWB Wnioskodawcy przedłożonej w ramach uzupełnienia względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, ze względu na zmianę metodyki szacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (dokładny opis w podrozdziale *Populacja i wielkość sprzedaży*).

Kluczowe założenia

W analizie Wnioskodawcy porównywano dwa scenariusze:

- scenariusz aktualny obrazuje sytuację, w której w leczeniu dorosłych chorych z RRMS w Programie lekowym *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* stosowane są interferon beta-1a s.c., interferon beta-1a i.m., interferon beta-1b oraz octan glatirameru,
- scenariusz nowy, w którym lek Aubagio będzie stosowany w I linii leczenia dorosłych chorych z RRMS i finansowany ze środków publicznych, jako lek dostępny w ramach programu lekowego od początku lipca 2015 r. Produkt leczniczy będzie finansowany w ramach oddzielnej grupy limitowej i stosowany jedynie u pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach PL. Wnioskodawca nie uwzględnił sytuacji, w której pacjenci zmieniają aktualną metodę leczenia na terapię teryflunomidem.

Oba scenariusze analizowane były w 3 wariantach: minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym, które różniły się między sobą szacunkiem: wielkości populacji docelowej oraz liczby chorych nowo włączonych do PL. We wszystkich wariantach założono, że w scenariuszu nowym odsetek pacjentów nowo włączonych do PL, u których będzie stosowany produkt leczniczy Aubagio, wynosi 42,5%.

W wariantcie minimalnym scenariusza nowego, oszacowania dot. liczebności populacji docelowej oparto na najniższych wskazaniach eksperckich (ankieta pisemna) oraz na *danych NFZ z okresu styczeń-listopad 2014* (wybrano źródło, w którym liczebność była najniższa). Przyjmując wartości dla 2015 r. i 2016 r. założono, że wydolność systemu nie wzrosłaby względem roku 2014. Założono również, że liczba pacjentów nowo włączanych do PL równa będzie ilości pacjentów oczekujących na leczenie stwardnienia rozsianego wg danych NFZ o kolejkach (<http://kolejki.nfz.gov.pl/>) (na dzień 29.05.2014 r.).

Na wariantcie maksymalnym analizy Wnioskodawcy składały się najwyższe wskazania ekspertów (ankieta pisemna) dot. liczebności populacji docelowej dla poszczególnych lat. Natomiast liczbę pacjentów włączanych do PL w każdym roku oszacowano na podstawie uśrednienia wartości dot. zapadalności na RRMS wskazanych w publikacji *Potemkowski 2009* (w której wskazano, że zapadalność na RRMS wynosi 1 100-1 700 osób rocznie).

W wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego założono, że liczebność populacji docelowej równa będzie uśrednionym wskazaniom wszystkich ekspertów (ankieta pisemna) dla poszczególnych lat. Wielkość populacji nowo włączanej do PL oszacowano zaś poprzez uśrednienie wartości przyjętych w wariantach skrajnych.

Założono, że liczba pacjentów nowo włączanych do PL jest taka sama w obu latach horyzontu czasowego analizy.

Poniżej przedstawiono założenia Wnioskodawcy dotyczące aktualnej sytuacji na rynku leków modyfikujących przebieg SM, refundowanych w ramach przedmiotowego PL (udziały w rynku), które określono na podstawie *danych NFZ z okresu styczeń-listopad 2014 r.*

Tabela 39. Udziały w rynku poszczególnych leków refundowanych w ramach PL: „Leczenie stwardnienia rozsianego” – scenariusz istniejący

Preparat	Udział w leczeniu chorych (%)	
	I rok	II rok
Octan glatirameru	15,28	15,28
Interferon beta-1a i.m.	14,94	14,94
Interferon beta-1a s.c.	12,37	12,37
Interferon beta-1b	57,41	57,41
Teryflunomid	0	0

Komentarz analityka Agencji: W pierwotnej wersji AWB nie przedstawiono zestawienia tabelarycznego prognoz zmian udziałów w rynku w scenariuszu nowym, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia, co zostało wskazane w Piśmie ws. minimalnych. W odpowiedzi autorzy ocenianej AWB wskazali, że dokonano (...) *zaktualizowania prognozy i wprowadzono zmiany m.in. w oparciu o przeprowadzoną ankietę telefoniczną (...)*, którą wykorzystano do określenia udziałów, jakie przejmie Aubagio wśród chorych rozpoczynających leczenie. Należy zauważyć, iż również w uzupełnieniach analiz względem w/w Rozporządzenia, prognozy rozwoju rynku leków stosowanych w SM w Polsce dla scenariusza nowego nie zostały przedstawione w wersji papierowej i znajdowały się jedynie w dokumencie elektronicznym. Przyjęty przez autorów analizy sposób obliczania udziału produktu leczniczego Aubagio w rynku leków modyfikujących przebieg SM niewłaściwie łączył odsetek chorych nowo włączonych do PL leczonych TER, z odsetkami pacjentów stosujących pozostałe leki finansowane ze środków publicznych w ramach przedmiotowego PL, w poszczególnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Populacja chorych stosujących IFNB i GA została bowiem oszacowana na podstawie danych refundacyjnych NFZ z 2014 roku, które uwzględniają wszystkich pacjentów leczonych w ramach PL (nie tylko nowo włączonych). W związku z tymi założeniami, w przypadku II roku horyzontu czasowego, obliczenia wykonane przez autorów analizy były błędne, ponieważ uwzględniały jedynie pacjentów nowych w II roku, leczonych Aubagio (pominięto chorych, którzy rozpoczęli leczenie w I roku), co skutkowało prognozą spadku udziału Aubagio w rynku leków modyfikujących przebieg SM. Ponadto, obliczając odsetek pacjentów leczonych Aubagio autorzy analizy błędnie obliczali populację leczoną w PL, biorąc pod uwagę jedynie pacjentów w co najwyżej 5 roku terapii, nie zaś wszystkich chorych leczonych w danym roku horyzontu. Prawidłowe oszacowania udziałów przedstawiono w rozdz. 5.3.2. *Obliczenia własne Agencji.* Ze względu na strukturę modelu, podanie niewłaściwych udziałów w rynku dla TER nie miało wpływu na oszacowane przez wnioskodawcę łączne koszty, związane z podjęciem refundacji Aubagio.

Inne założenia

- Koszt opakowań jednostkowych leków, stosowanych obecnie w ramach PL, określono na podstawie *danych NFZ z okresu styczeń-listopad 2014*. Dane te uwzględniają ewentualny wpływ ustaleń RSS (ang. *risk sharing scheme* – instrument dzielenia ryzyka) na ceny leków. W analizie wrażliwości Wnioskodawcy analizowano również wariant, w którym źródłem wyceny komparatorów było Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Na podstawie badania *Ebers 2010* założono, że czas terapii chorych w PL wynosi 8,9 lat. Było to badanie o najdłuższym horyzoncie spośród odnalezionych dla terapii w rozpatrywanej populacji. Ponadto *Założono, że również w przypadku teryflunomidu osiągnięta zostanie taka długość terapii, gdyż o kontynuowaniu terapii będą decydowali przede wszystkim lekarze, nawet jeśli formalnie działanie teryflunomidu zostało zbadane w nieco krótszym okresie (uwzględnionym w Analizie ekonomicznej, wynoszącym 7,13 lat).* **Zdaniem analityków Agencji** przyjęcie, że terapia teryflunomidem trwać będzie 8,9 lat jest założeniem nieodpowiednim, co zostało dokładnie wyjaśnione w rozdziale 4.3. Jednakże, biorąc pod uwagę, że w przyjętym w AWB horyzoncie czasowym pacjenci najdłużej leczenia będą w trakcie 8 roku terapii (ze względu na istniejące do końca czerwca 2014 r. administracyjne ograniczenie czasu przebywania w PL), przyjęcie w/w założenia w ocenianej AWB nie ma wpływu na uzyskane wyniki.
- Dla terapii TER i IFNB-1a s.c. modelowane efekty zdrowotne mają źródło w AE Wnioskodawcy (w AWB przyjęto takie same założenia i ograniczenia). *W przypadku wszystkich pozostałych komparatorów założono, że ich skuteczność będzie miała podobną wartość – ankietowani eksperci kliniczni wskazują na podobną skuteczność wszystkich obecnie stosowanych terapii.*

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Produkt leczniczy Aubagio 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 drogę podania, która w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny (pierwszy lek podawany doustnie w ramach Programu lekowego ICD-10 G 35).

Wnioskodawca podaje, że lek Aubagio wyznaczać będzie podstawę limitu, jako jedyny lek w nowej grupie limitowej.

Komentarz analityka Agencji: W Piśmie ws. minimalnych wskazane zostało, że badanie, na podstawie którego wnioskowano o obniżeniu jakości życia przy przyjmowaniu leku w iniekcjach nie dotyczy wnioskowanego produktu leczniczego, a więc nie wykazano dodatkowego efektu zdrowotnego wynikającego z zastosowania TER. W odpowiedzi autorzy analiz Wnioskodawcy stwierdzili, że (...) *pomimo iż badanie Prosser 2003 dotyczące wpływu drogi podania na jakość życia nie dotyczyło ocenianej technologii medycznej, to jednak wskazuje ono na niekorzystny wpływ na jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane drogi podania leku (stosowanie iniekcji) (...).* Autorzy w/w badania wskazują na ograniczenia przeprowadzonych analiz, które związane są m. in. z niepełnymi opisami porównywanych terapii oraz małymi liczebnościami analizowanych grup. Analitycy Agencji zgadzają się ze stwierdzeniem, że terapia przyjmowana poprzez iniekcję może wywierać negatywny wpływ na jakość życia chorych, jednakże ze względu na fakt, że w badaniu Prosser 2003 nie porównywano różnych dróg podania leku (p.o. vs i.m./s.c.), nie można wnioskować, czy wpływ ten jest istotnie różny w stosunku do terapii przyjmowanej doustnie. Autorzy analiz Wnioskodawcy podali również, że (...) *w badaniu TENERE (publikacja Vermersch 2013) oceniającym skuteczność bezpośrednio teryflunomidu względem komparatora, na podstawie kwestionariusza TSQM oceniano satysfakcję chorych z leczenia. W przypadku wygody stosowania odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść teryflunomidu w porównaniu z interferonem beta-1a (...).* Zdaniem analityków Agencji, satysfakcja z leczenia związana z wygodą stosowania leku, nie stanowi dodatkowego efektu zdrowotnego. Jednakże, biorąc pod uwagę odmienny mechanizm działania TER względem IFNB oraz GA (refundowanych w leczeniu SM)⁸ oraz aktualną sytuację, w której wszystkie substancje czynne, finansowane ze środków publicznych w ramach przedmiotowego PL włączone są do oddzielnych grup limitowych⁹, pomimo przedstawionych powyżej zastrzeżeń, analitycy Agencji uznają wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Aubagio za zgodne z dotychczasową praktyką.

Proponowana cena

Tabela 40. Wnioskowana cena produktu leczniczego Aubagio

Nazwa handlowa	CZN [zł]	CHB [zł]
Aubagio (teryflunomid), 14 mg, tabletki powlekane		

Komentarz analityka Agencji: W AWB Wnioskodawcy przedstawiono cenę wnioskowanego leku oraz wyniki analiz w dwóch wariantach: z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Tymczasem, zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją oraz ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Wnioskodawca nie zaproponował propozycji RSS, co zostało wskazane w piśmie o niezgodnościach przedłożonych analiz z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych. W odpowiedzi twórcy przedłożonych analiz przedstawili wyniki wyłącznie bez RSS.

Koszty

W analizie wykonanej z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty premedykacji,

⁸ Wnioskowany produkt leczniczy jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy dihydroorotanowej (enzymu mitochondrialnego, niezbędnego do syntezy *de novo* pirymidyny, przez co zmniejsza proliferację podzielonych komórek). Przy czym mechanizm jego działania w SM nie został w pełni wyjaśniony. Przypuszcza się, że obejmuje on redukcję liczby limfocytów. Tymczasem mechanizm działania IFNB opiera się na ich oddziaływaniu na swoiste receptory znajdujące się na powierzchni komórek ludzkich, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych IFN produktów i markerów genowych. Również mechanizm oddziaływania IFNB w leczeniu SM nie został dokładnie poznany, podobnie zresztą jak mechanizm działania GA. Przypuszcza się natomiast, iż wywiera on działanie terapeutyczne poprzez pobudzenie swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenie w tkankach obwodowych.

⁹ GA refundowanych jest w ramach grupy limitowej o numerze: 1061.0., IFNB-1a i.m. – 1024.41, IFNB-1a s.c. – 1024.43, a IFNB-1b – 1024.5.

- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia rzutu choroby,
- koszty leczenia objawowego.

W analizie wykonanej z perspektywy społecznej uwzględniono wszystkie powyższe kategorie kosztowe oraz dodatkowo koszty pośrednie, które związane są z utraconą przez chorego produktywnością oraz nieformalnymi kosztami ponoszonymi np. przez jego rodzinę.

W scenariuszu nowym koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia rzutu, koszty leczenia objawowego oraz koszty pośrednie są tożsame z aktualnie ponoszonymi kosztami związanymi z tymi kategoriami, bez względu na przyjętą perspektywę analizy. W związku z powyższym, nie są to koszty różnicujące.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- *Informacje dotyczące liczby chorych oczekujących w kolejce na włączenie do Programu lekowego mogą uwzględniać również chorych oczekujących na leczenie w programie lekowym kolejnej linii. Z uwagi na fakt, że w rozpatrywanym Programie lekowym leczy się zdecydowanie więcej chorych niż w programie lekowym kolejnej linii przyjęto, że udział chorych oczekujących na leczenie w kolejnej linii jest zanedbywalny. **Komentarz analityka Agencji** znajduje się w rozdziale *Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – Populacja*.*

Ograniczenia według Agencji

- Dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia ankiety telefonicznej wśród ekspertów klinicznych są mało wiarygodne ze względu na ograniczenia, które opisano dokładnie w rozdziale *Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – Populacja i wielkość sprzedaży*.
- Autorzy analizy założyli, że IFNB-1a i.m., IFNB-1b oraz GA będą miały podobną skuteczność co teryflunomid. Stwierdzenie to zostało oparte na opinii ekspertów klinicznych. W przedłożonej analizie nie przedstawiono natomiast żadnych badań porównujących pośrednio lub bezpośrednio skuteczność w/w substancji z TER. W związku z powyższym założenie takie ogranicza wiarygodność wykonanych oszacowań. Opierając się na analogicznym założeniu w AWB nie uwzględniono również kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w żadnym z analizowanych porównań.

7.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. 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/?	Liczebności populacji docelowej oszacowano m.in. na podstawie opinii ekspertów. Liczbę chorych nowo włączanych do PL oszacowano na podstawie danych, które nie odzwierciedlają sytuacji rzeczywistej (dokładny opis w rozdziale: <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – Populacja i wielkość sprzedaży</i>).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	NIE	Przyjęty horyzont analizy nie jest wystarczający do ustabilizowania się sytuacji na rynku leków modyfikujących przebieg SM. Komentarz analityka przedstawiono w rozdziale <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – Horyzont czasowy</i> .
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Odsetek pacjentów, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Aubagio oszacowano m.in. na podstawie ankiety telefonicznej przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. Komentarz analityka przedstawiono w rozdziale <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – Populacja i wielkość sprzedaży</i> .
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?		
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Założenia dot. udziału w rynku produktów obecnie refundowanych są zgodne z danymi przesłanymi przez NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK/?	Szczegółowy komentarz w rozdziale <i>Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy - Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy</i>
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE/?	Analiza nie uwzględnia sytuacji, w której pacjenci leczenia obecnie w ramach PL zdecydował by się/był by zmuszeni (ze względu np. na nietolerancję) na zmianę dotychczasowej terapii na leczenie TER.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Autorzy analizy przyjęli błędne założenia, na podstawie których obliczono udziału produktu leczniczego Aubagio w rynku leków modyfikujących przebieg SM. Komentarz analityka przedstawiono w rozdziale 7.1. , jako komentarz do Tabela 39.

7.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

7.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	ok. 41 600		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wariant	I rok	II rok
	Minimalny	8 328	9 691
	Prawdopodobny	8 429	10 287
	Maksymalny	8 614	10 508
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 : brak finansowania TER ze środków publicznych		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0 : zgodnie z założeniami Wnioskodawcy TER nie będzie dostępny dla pacjentów		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Wariant	I rok	II rok
	Minimalny	508	1 016
	Prawdopodobny	551	1 103
	Maksymalny	595	1 190

W poniższej tabeli przedstawiono dane otrzymane od NFZ (pismo znak DGL.036.18.2015.W.04911.ALA z dnia 17.02.2015 r.) dot. liczby pacjentów (≥ 18 r.ż.) leczonych w ramach PL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” w latach 2012-2014, w podziale na poszczególne terapie. Dane z 2014 roku należy traktować jako wstępne. Ponadto, należy mieć na uwadze, iż część przekazanych danych dotyczy okresu, kiedy w ramach PL obowiązywał 5-letni limit czasowy trwania terapii SM (dla 3 leków do lipca 2014 r., dla kolejnych 2 - do września 2014 r.).

Łączna liczba osób w PL w roku 2014 raportowana przez NFZ jest odmienna niż oszacowana przez Wnioskodawcę na podstawie *danych NFZ z okresu styczeń-listopad 2014* (6 057 osób). Jednakże, oszacowania liczebności chorych leczonych w przedmiotowym PL dla kolejnych lat, wykonane przez analityków Agencji na podstawie danych przesłanych przez NFZ (w I roku w programie będzie leczonych 9 495 pacjentów, zaś w II roku - 10 631) są zbliżone do oszacowań Wnioskodawcy.

Tabela 43. Chorzy ≥ 18 r.ż. .leczeni w ramach PL „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” – dane NFZ

Rodzaj terapii	2012	2013	2014
Octan glatirameru	653	978	1238
IFNB-1a i.m.	694	1227	1529
IFNB-1a s.c.	821	857	979
IFNB-1b	3234	3828	3928
Łącznie	5 402*	6 890	7 674

*Chorzy leczeni w ramach programu lekowego

Poniżej przedstawiono liczebności chorych w Polsce ze wskazaniem podanym we wniosku oraz liczbę nowych przypadków SM w ciągu roku, które zostały wskazane przez ekspertów klinicznych, którzy nadesłali opinie dot. ocenianego leku do AOTMiT. Dane te są zbliżone do wykorzystanych w przedłożonej AWB do oszacowania populacji, w której wnioskowany lek może być stosowany i liczby osób nowo włączanych do PL. Należy zwrócić uwagę na fakt, że prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz wskazała dodatkowo, że produkt leczniczy Aubagio będzie stosowany u ok. 150 chorych.

Tabela 44. Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące chorobowości i zapadalności na SM w Polsce

Ekspert kliniczny	Liczba chorych z SM	Liczba nowych chorych w ciągu roku
Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	100 osób / 100 000	3-3,5 osoby / 100 000 (w tym ok. 900 z RRMS)
[REDAKTOWANE]	45 000 – 60 000 (w tym ok. 7000 z RRMS)	w zależności od źródła: 1100 – 1700 lub 2000
[REDAKTOWANE]	45 000 – 60 000	-

W przedstawionych poniżej tabelach zamieszczono wyniki oszacowań analizy wpływu na budżet przedstawione przez wnioskodawcę dla scenariusza istniejącego oraz nowego w wariantcie podstawowym.

W scenariuszu istniejącym, zakładając brak refundacji produktu leczniczego Aubagio, w wariantcie podstawowym, całkowite wydatki NFZ wyniosą kolejno w I i II roku rozpatrywanego horyzontu czasowego: 290,68 mln i 354,98 mln zł. W perspektywie wspólnej koszty te będą na poziomie 358,11 mln i 437,5 mln zł. Zarówno koszty leczenia rzutów jak i leczenia objawowego są wyższe w perspektywie wspólnej, niż w perspektywie NFZ, ze względu na współpłacenie pacjentów dot. leków stosowanych w leczeniu rzutów i objawowym (pacjent ponosi wyższe koszty prednizonu oraz metyloprednizonu).

W scenariuszu nowym, całkowite wydatki NFZ ukształtowały się na poziomie 307,9 mln i 389,4 mln zł, natomiast w perspektywie wspólnej wyniosły one 375,32 mln i 471,91 mln zł, w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. AWB Wnioskodawcy zawierała również wyniki uzyskane dla perspektywy społecznej, które były tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej i powiększone jedynie o koszty pośrednie wynoszące w scenariuszu nowym: [REDAKTOWANE] w I i II roku horyzontu czasowego.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Koszty [mln zł]			
	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ				
Koszt Aubagio (teryflunomide)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty wszystkich leków refundowanych w PL	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt premedykacji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt diagnostyki i monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia rzutu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia objawowego	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ŁĄCZNE KOSZTY	290,68	354,98	307,90	389,40
Perspektywa wspólna				
Koszt Aubagio (teryflunomide)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty wszystkich leków refundowanych w PL	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt premedykacji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt diagnostyki i monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria kosztów	Koszty [mln zł]			
	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty leczenia rzutu				
Koszty leczenia objawowego				
ŁĄCZNE KOSZTY	358,11	437,50	375,32	471,91

Analiza kosztów inkrementalnych w wariantcie podstawowym przedstawiona w poniższej tabeli pokazała, że wzrost wydatków NFZ związany będzie jedynie z kosztami leków (w tym z kosztem Aubagio: w I i II roku) i wyniesie 17,21 mln i 34,43 mln zł, w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu. Takie same koszty leków obserwowane są w perspektywie wspólnej. Ponadto, dla tej perspektywy obliczono dodatkowe oszczędności, związane z kosztami premedykacji, które ustaliły się na poziomie w kolejnych latach horyzontu. W wariantach skrajnych, łączne koszty z perspektywy wspólnej wyniosą 15,85 mln i 31,69 mln zł (w przypadku wariantu minimalnego) oraz 18,56 mln i 37,13 mln zł (w przypadku wariantu maksymalnego) dla kolejnych lat horyzontu. Zgodnie z wariantem minimalnym NFZ wyda dodatkowo 15,85 mln i 31,71 mln zł w kolejnych latach, natomiast wariant maksymalny wskazuje na wydatki inkrementalne w wysokości 18,57 mln i 37,15 mln zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty [+] / oszczędności [-] inkrementalne

Wariant	Koszty inkrementalne [mln zł]	I rok	II rok
PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ		
	Koszt Aubagio		
	Koszty wszystkich leków refundowanych w PL		
	Koszt premedykacji		
	ŁĄCZNE KOSZTY	17,21	34,43
	Perspektywa wspólna		
	Koszt Aubagio		
	Koszty wszystkich leków refundowanych w PL		
	Koszt premedykacji		
	ŁĄCZNE KOSZTY	17,20	34,41
MINIMALNY	Perspektywa NFZ		
	ŁĄCZNE KOSZTY	15,85	31,71
	Perspektywa wspólna		
	ŁĄCZNE KOSZTY	15,85	31,69
MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ		
	ŁĄCZNE KOSZTY	18,57	37,15
	Perspektywa wspólna		
	ŁĄCZNE KOSZTY	18,56	37,13

Komentarz analityka Agencji: W AWB Wnioskodawcy koszty inkrementalne analizowano również z perspektywy społecznej, jednak ze względu na uzyskanie wyników tożsamych z wynikami perspektywy wspólnej, nie zostały one przedstawione w powyższej tabeli. Ponadto, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia rzutu oraz koszty leczenia objawowego nie były kosztami różnicującymi i również nie zostały przedstawione w powyższej tabeli. Wszystkie wyniki dot. w/w kosztów przedstawione zostały w AWB Wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wykonanej przez Wnioskodawcę. Ograniczono się jedynie do zaprezentowania wyników dla parametrów, dla których zmiana kosztów inkrementalnych względem wyniku analizy podstawowej była znacząca (> 10%). Do pozostałych analizowanych parametrów niezaprezentowanych w ramach niniejszej AWA należały:

- wielkość populacji leczonej w PL w I i II roku,
- wielkość populacji nowo włączanej do PL w I i II roku,
- zakładana liczba chorych leczona Aubagio w I i II roku.

Bez względu na perspektywę analizy, oparcie obliczeń na wartości minimalnej (20%) udziału Aubagio w leczeniu nowych chorych skutkowało obniżeniem kosztów inkrementalnych o 53%, natomiast na wartości maksymalnej (60%) wzrostem o 41%. Wykorzystanie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, jako źródła wyceny komparatorów (leków) powodowało obniżenie kosztów inkrementalnych o 51% względem wyniku analizy podstawowej.

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla zmiennych parametrów

Parametr	Wartość podstawowa	Wartość skrajna	Koszty inkrementalne [mln PLN]		Zmiana względem wyniku analizy podstawowej	
			I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ						
Wartości dla analizy podstawowej			17,21	34,43	-	-
Udział Aubagio w leczeniu nowych chorych (I rok; II rok)	42,5%	min: 20%; 20%	8,10	16,20	-53%	-53%
		max: 60%; 60%	24,30	48,60	41%	41%
Źródło wyceny komparatorów (leków)	Komunikat NFZ (sty-list 2014)	Obwieszczenie MZ (1 marca 2015)*	8,38	16,76	-51%	-51%
Perspektywa wspólna / Perspektywa społeczna						
Wartość dla analizy podstawowej			17,20	34,41	-	-
Udział Aubagio w leczeniu nowych chorych (I rok; II rok)	42,5%	min: 20%; 20%	8,10	16,19	-53%	-53%
		max: 60%; 60%	24,29	48,58	41%	41%
Źródło wyceny komparatorów (leków)	Komunikat NFZ (sty-list 2014)	Obwieszczenie MZ (1 marca 2015)*	8,37	16,74	-51%	-51%

* **Komentarz analityka Agencji:** na str. 33 AWB Wnioskodawcy podano, że w wariancie minimalnym koszty leków wykorzystywanych w terapiach alternatywnych określono na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków*, które to obwieszczenie w tabelach 25-27 oraz w tabeli 18 AWB Wnioskodawcy opisywane jest jako „Obwieszczenie z 1 marca 2015 r.”, podczas gdy odnośnik do bibliografii wskazuje na Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53). W związku z uaktualnieniem pozostałych obliczeń zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, przypuszczać można, że odnośnik literaturowy w Bibliografii podany jest błędnie i dotyczy Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

7.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na liczne ograniczenia Analizy wnioskodawcy, które zostały przedstawione we wcześniejszych rozdziałach, analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowania wpływu objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio na budżet płatnika publicznego. Oszacowania te przedstawiono w następujących wariantach:

- **Wariant A** – wariant najbardziej prawdopodobny w opinii analityków Agencji, z uwzględnieniem liczby pacjentów stosujących Aubagio wskazanych przez prof. Ryglewicz, przy uwzględnieniu kosztów komparatorów na podstawie komunikatu NFZ (DGL),
- **Wariant B** – wariant z uwzględnieniem liczby pacjentów stosujących Aubagio wskazanych przez prof. Ryglewicz, przy uwzględnieniu kosztów komparatorów na podstawie *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*,

We wszystkich poniższych wariantach analizy wpływu na budżet wykonanych przez analityków Agencji, oszacowania wykonano jedynie z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Ponadto, licząc wielkość populacji wszystkich pacjentów leczonych w PL, dla I roku horyzontu czasowego brano pod uwagę pacjentów w co najwyżej 7 roku terapii, natomiast dla II roku – pacjentów w co najwyżej 8 roku terapii. W celu uzyskania konserwatywnych wyników BIA obliczenia własne Agencji nie uwzględniały kosztów premedykacji, związanych ze skutkami niepożądanymi terapii IFNB-1a s.c. Zgodnie z informacjami zawartymi w *Rowland 2005* terapia IFNB (bez rozróżnienia na poszczególne leki) jest dobrze tolerowalna, a możliwość wystąpienia objawów grypopodobnych związana jest jedynie z początkowym okresem leczenia i zanika po kilku tygodniach. W związku z tym przyjęcie kosztów premedykacji tylko dla Rebifu oraz uwzględnianie ich dla wszystkich pacjentów nie jest prawidłowe.

W poniższych oszacowaniach (niezależnie od wariantu) przyjęto wartości udziałów w rynku leków modyfikujących przebieg SM oszacowane w oparciu o dane uzyskane od NFZ dot. liczebności pacjentów dorosłych leczonych w ramach PL, które przedstawiono w rozdziale *Wyniki analizy Wnioskodawcy*. Ponadto w wariantach A i B w scenariuszu nowym założono, że w I roku rozpatrywanego horyzontu czasowego liczba osób leczonych lekiem Aubagio wyniesie 150 (oszacowanie Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii – prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz), natomiast w drugim dwukrotność tej wartości – 300. Są to wartości zbliżone do oszacowań sprzedających Wnioskodawcy przedstawionych w pierwotnej wersji AWB (sprzed uzupełnienia AWB względem wymagań minimalnych), dlatego w opinii analityków Agencji są one bardziej

prawdopodobne niż oszacowania wykonane na podstawie ankiety telefonicznej, przeprowadzonej przez autorów weryfikowanej AWB. Źródłem wyceny komparatorów były dane NFZ z okresu styczeń-listopad 2014.

Oszacowania udziału w rynku leków modyfikujących SM wykonane na podstawie w/w założeń dla wariantu A i B (poniższa tabela) wskazują na wzrost udziału Aubagio z 1,78% w I roku do 2,92% w II roku analizowanego horyzontu czasowego.

Tabela 48. Udział poszczególnych terapii w rynku leków modyfikujących przebieg SM – scenariusz istniejący i nowy – Wariant A i B

Preparat	Udział w roku 2014 (%) – scenariusz istniejący	Prognozowany udział (%) – scenariusz nowy	
		I rok	II rok
Octan glatirameru	16,13	15,85	15,66
Interferon beta-1a i.m.	19,92	19,57	19,34
Interferon beta-1a s.c.	12,76	12,53	12,39
Interferon beta-1b	51,19	50,27	49,69
Teryflunomid	0	1,78	2,92

Wariant A

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w scenariuszu aktualnym i nowym oraz koszty [+] / oszczędności [-] inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej w wariantcie A.

W związku z założeniem, że wnioskowana technologia stosowana będzie przez znacznie mniejszą liczbę pacjentów niż przyjęto to w analizach Wnioskodawcy, koszty inkrementalne ponoszone przez NFZ również będą niższe i wyniosą: 4,59 mln i 9,18 mln zł w I i II roku analizowanego horyzontu czasowego. Koszty związane z samym lekiem Aubagio wyniosą [redacted] mln zł (dla I i II roku), natomiast zmniejszenie udziałów komparatorów w rynku spowoduje oszczędności rzędu [redacted] w kolejnych latach analizy. W perspektywie wspólnej, łączne koszty inkrementalne będą tożsame z perspektywą NFZ.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant A

Kategoria kosztowa		Koszty [mln zł]					
		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ							
Koszty leków refundowanych w PL	Łączenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszt Aubagio	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki i monitorowania		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia rzutu		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia objawowego		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNE KOSZTY		295,83	361,25	300,42	370,44	4,59	9,18
Perspektywa wspólna							
Koszty leków refundowanych w PL	Łączenie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszt Aubagio	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki i monitorowania		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia rzutu		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia objawowego		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNE KOSZTY		363,12	443,61	367,71	452,79	4,59	9,18

Wariant B

W wariantcie B, scenariusz istniejący dot. rynku leków modyfikujących przebieg SM oraz założenia dot. liczebności osób leczonych lekiem Aubagio są takie same jak w przypadku wariantu A. Źródłem wyceny komparatorów jest *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*.

W analizowanym wariantcie, oszacowane koszty inkrementalne płatnika publicznego wyniosły 2,19 mln i 4,39 mln zł w I i II roku horyzontu czasowego. Oszczędności związane z kosztem komparatorów wyniosły [redacted], natomiast koszt produktu leczniczego Aubagio oszacowano na poziomie [redacted], dla I i II roku analizowanego horyzontu czasowego. Analogiczne koszty i oszczędności inkrementalne uzyskano dla perspektywy wspólnej.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant B

Kategoria kosztowa		Koszty [mln zł]					
		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Koszty inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Perspektywa NFZ							
Koszty leków refundowanych w PL	Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszt Aubagio	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki i monitorowania		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia rzutu		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia objawowego		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNE KOSZTY		430,57	525,69	432,76	530,07	2,19	4,39
Perspektywa wspólna							
Koszty leków refundowanych w PL	Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszt Aubagio	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki i monitorowania		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia rzutu		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia objawowego		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNE KOSZTY		497,86	608,05	500,06	612,43	2,19	4,39

8. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca wraz z wnioskiem o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu przedłożył propozycję programu lekowego (PL). Uzgodniony pomiędzy MZ, a wnioskodawcą projekt programu dotyczył I linii leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego bez administracyjnych ograniczeń czasowych i odnosił się do stosowania teryflunomidu. Został on przedstawiony w niniejszej AWA w rozdz. 2.5.3. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją.*

Analizując zapisy wspomnianej powyżej uzgodnionej propozycji programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10 G 35)” w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego dot. I linii leczenia SM (stanowiącego załącznik B.29. do aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych), treść wnioskowanego PL poszerzono o punkty związane ze stosowaniem teryflunomidu. Poniżej opisano pokrótce kryteria określone dla teryflunomidu w kontekście zapisów określonych dla pozostałych leków, finansowanych w ramach aktualnie obowiązującego PL:

- Kryteria kwalifikacji do leczenia są analogiczne jak w przypadku pozostałych leków (INFB i 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. Ponadto, w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, wymagane jest stosowanie antykoncepcji.
- Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu obejmowały przeciwwskazania do stosowania teryflunomidu, analogiczne do tych wskazanych dla innych aktualnie finansowanych leków (nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze, ciążę), a ponadto specyficzne dla TER przeciwwskazania: ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężkie niedobory odporności, ciężkie czynne zakażenia, ciężkie zaburzenia czynności nerek u pacjentów dializowanych, ciężką

hipoproteinemię, a także znaczne zaburzenia czynności szpiku kostnego albo znaczna niedokrwistość, leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość (dla których to podano szczegółowe wyniki morfologii krwi). W przeciwieństwie do pozostałych leków, nie uwzględniono punktu „inne przeciwwskazania wymienione w ChPL”.

- Badania przy kwalifikacji zostały rozszerzone o test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi. Pozostałe badania są takie same jak w przypadku aktualnie obowiązującego programu lekowego.
- Monitorowanie leczenia teryflunomidem wymaga dodatkowego (w stosunku do aktualnie obowiązującego programu) pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, wykonywanego co 3 mies.
- Kryteria wyłączenia z programu, określone dla terapii teryflunomidem, obejmują takie same zapisy jak w przypadku kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu oraz dodatkowo:
 - 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 powyżej 4,5 (w trakcie remisji),
 - podejrzenie uszkodzenia wątroby – przerwanie leczenia teryflunomidem należy rozważyć, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN).

W przypadku dwóch pierwszych kryteriów dodatkowych, są one identyczne jak dla innych aktualnie finansowanych leków. Natomiast w przypadku trzeciego kryterium, dla leczenia IFNB GGN musi zostać przekroczona pięciokrotnie, aby pacjent został wyłączony z leczenia.

W nadesłanych uwagach eksperti nie wskazali w większości żadnych uwag do zapisów uzgodnionej propozycji programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Ponadto, prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz zaznaczyła, że „załączony program Lecznicy stwardnienia rozsianego jest kompatybilny w zakresie Kryteriów kwalifikacji oraz Badania przy kwalifikacji z Programem Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G-35)”.

Należy również zauważyć, w odniesieniu do kryterium wyłączenia, pkt 3, że górna granica oceny wg skali EDSS warunkująca możliwość stosowania terapii teryflunomidem wynosi 4,5, podczas gdy w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Aubagio, początkowa ocena stanu zdrowia pacjentów wynosiła $\leq 5,5$, co może sugerować, iż teryflunomid będzie skuteczny również w tej populacji pacjentów. Ponadto w zapisach PL nie zawarto informacji dot. postępowania w przypadku konieczności szybkiej eliminacji teryflunomidu z organizmu za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywnego.

10. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

W AR zaproponowano mechanizm polegający na wprowadzeniu do Ustawy refundacyjnej zapisu o obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku, finansowanego ze środków publicznych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), przy wydaniu kolejnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z założeniem autorów przedłożonej analizy racjonalizacyjnej kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

W wyniku zastosowania zaproponowanego rozwiązania w okresie obejmującym, zgodny z BIA, przyjęty horyzont czasowy (lipiec 2015 – czerwiec 2017) zostaną wygenerowane oszczędności w wysokości 58,86 mln PLN. Inkrementalne koszty refundacji preparatu Aubagio w scenariuszu maksymalnym wynoszą 55,72 mln PLN. Zaproponowane rozwiązanie w pełni pokrywa wzrost wydatków publika publicznego związany z refundacją Aubagio i generuje min. 3 mln PLN dodatkowych oszczędności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [mln zł],

Rozwiązanie	Wielkość środków
-------------	------------------

	(w okresie)		
	I rok	II rok	SUMA
Dodatkowe roczne wydatki płatnika wynikające z BIA			
Wariant minimalny	15,85	31,71	47,56
Wariant prawdopodobny	17,21	34,43	51,64
Wariant maksymalny	18,57	37,15	55,72
Wynik analizy racjonalizacyjnej			
Interwencja oszczędnościowa – Oszczędności w ramach Programów Lekowych i Wykazu Leków Stosowanych w Chemioterapii	-58,85		
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na budżet			
Wariant minimalny	-	-	-11,29
Wariant prawdopodobny	-	-	-7,21
Wariant maksymalny	-	-	-3,13

Komentarz analityka AOTMiT: Należy zauważyć, iż rozwiązanie to nie spełnia kryteriów rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji. Kryteria te wskazują, iż analiza racjonalizacyjna „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Rozwiązania przedstawione przez wnioskodawcę nie obejmują objęcia refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego czy wyrobów medycznych, dotyczą natomiast wprowadzenia zmian w zapisach przedmiotowej ustawy.

11. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

11.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się bezpośrednio do zastosowania produktu leczniczego Aubagio w leczeniu stwardnienia rozsianego: *CADTH 2013* oraz *Broadley 2014*. Wyszukiwanie obejmujące strony internetowe instytucji i organizacji zajmujących się leczeniem stwardnienia rozsianego przeprowadzono dnia 12.03.2015 r.

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne dotyczące teryflunomidu w leczeniu SM

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<i>Broadley 2014</i> Australia i Nowa Zelandia	Leczenie i zalecenia praktyczne dotyczące trapi modyfikującej przebieg stwardnienia rozsianego	Na podstawie opinii ekspertów klinicznych	Teryflunomid nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży. Trwała limfopenia jest jednym z efektów leczenia tym lekiem. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać następujące badania: liczba płytek krwi, czynności wątroby, test na HIV, ospę i półpaśca, gruźlicę i WZW B/C. W trakcie monitorowania leczenia powinno się wykonywać badanie liczby płytek krwi i czynności wątroby. Teryflunomid może podwyższać poziom enzymów wątrobowych. <u>Teryflunomid jest jedną z zalecanych opcji leczenia dla pacjentów z aktywną rzutowo-remisyjną postacią SM.</u>
<i>CADTH 2013</i> Kanada	Terapie lekowe w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM	Na podstawie dostępnych dowodów naukowych	W trakcie wydawania rekomendacji teryflunomid nie był zatwierdzony przez Health Canada w leczeniu RRMS i z tego powodu nie mógł być rekomendowany. Teryflunomid podobnie jak podskórnym podane interferony i octan glatirameru mają podobną skuteczność i w porównaniu do placebo redukują częstość rzutów o 30%. Wszystkie dostępne leki mają podobny profil bezpieczeństwa. Leczenie teryflunomidem wiąże się z łysieniem.

11.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniach 10-11 marca 2015 r. analitycy AOTMiT wykonali wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, dotyczących stosowania teryflunomidu w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS. W jego wyniku odnaleziono 7 rekomendacji (w tym dwie PBAC, przy czym pierwsza była negatywna, zaś kolejna wydana w wyniku

ponownego złożenia wniosku - pozytywna). Większość z odnalezionych rekomendacji była ostatecznie pozytywna, poza stanowiskiem CADTH, w którym to wskazano, iż przy dostępnych dowodach klinicznych (braku dowodów na IS przewagę TER nad innymi standardowymi DMT w odniesieniu do skuteczności), wnioskowana cena sprawia, że TER jest kosztowo-nieefektywny. Przy czym CDEC wskazał, iż obniżenie ceny powinno zwiększyć prawdopodobieństwo objęcia refundacją TER. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje były wydane na podstawie badań klinicznych włączonych również do przedłożonej wraz wnioskiem AKL (TEMZO, TOWER i TENERE). Poza tym część z nich (CAGTH 2014, NICE 2014, SMC 2014) powoływało się na przedłożoną metaanalizę sieciową (ang. *mixed treatment comparison*, MTC), umożliwiającą porównanie pośrednie również z innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, dla których nie są dostępne badania *head-2-head*. W rekomendacjach SMC i NICE z 2014 r. wskazano, iż wnioskodawca zgodził się na funkcjonowanie instrumentu dzielenia ryzyka (*The Patient Access Scheme*). Ponadto w rekomendacji NICE wskazano, iż TER może być stosowany jedynie w przypadku, gdy u pacjenta nie występuje wysoce aktywna bądź szybko postępująca postać RRMS. Analogiczne ograniczenie zamieszczono również w rekomendacji SMC.

Szczegóły opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH – CDEC (Kanada) 2014	Aubagio (teryflunomid 14 mg) w leczeniu RRMS	<p>Zalecenia: CDEC nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych TER we wnioskowanej cenie.</p> <p>Uzasadnienie: W 2 dostępnych badaniach RCT (TEMZO i TOWER), przeprowadzonych w populacji chorych na RRMS, w grupie TER wykazano istotnie niższy roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) niżeli w ramieniu PLC, zaś w badaniu TENERE nie wykazano IS różnic w odniesieniu do ARR dla porównania TER vs IFNB-1a. Natomiast wnioskowana dla TER cena, powoduje, że jego stosowanie jest droższe niż GA (16 241\$/rok) oraz IFNB-1b (18 133\$/rok). Zdaniem CDEC przy braku dowodów na wyższą korzyść kliniczną stosowania TER względem innych dostępnych opcji terapeutycznych SM, wyższy koszt terapii TER nie jest uzasadniony.</p> <p>CDEC wskazał, iż przy dostępnych dowodach dot. efektywności klinicznej, obniżenie ceny powinno zwiększyć prawdopodobieństwo objęcia refundacją.</p> <p>W ramach dokumentów przedłożonych do CADTH przez podmiot odpowiedzialny znalazła się analiza ekonomiczna typu CUA, w której analizowano opłacalność zastosowania TER względem IFNB-1a, IFNB-1b, GA oraz fumaranu dimetylu u pacjentów z RRMS w stanie EDSS ≤ 5,5, wcześniej nieleczonych lub wymagających pierwszej zmiany leku, ze względu na nietolerancję dotychczasowej terapii. Przedłożony model był modelem Markowa, z uwzględnieniem różnych stanów niepełnosprawności zgodnych z EDSS, możliwością przejścia z RRMS do wrotnie postępującej postaci SM oraz zgonu. Natomiast dane dot. skuteczności (progresji choroby, ARR, wycofania się terapii) dla wszystkich komparatorów zaczerpnięto z nieopublikowanej MTC, przeprowadzonej na podstawie badań opublikowanych po 2000 r. u których co najmniej 80% włączonych pacjentów miało RRMS.</p>
HAS (Francja) 2014	Aubagio (teryflunomid tabl. powł. 14 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS	<p>Zalecenia: TER jest rekomendowany do objęcia refundacją z 65% poziomem odpłatności w przewlekłym leczeniu pacjentów z SM.</p> <p>Uzasadnienie: Współczynnik skuteczności do bezpieczeństwa dla Aubagio jest wysoki. Technologiami alternatywnymi są: IFNB oraz GA. Na podstawie jedyne go dostępnego badania RCT, kontrolowanego aktywnym komparatorem (IFNB-1a) TER nie wydaje się wywierać żadnego dodatkowego wpływu w odniesieniu do redukcji liczby rzutów i progresji niepełnosprawności. Wykazano w nim natomiast poprawę satysfakcji pacjentów z leczenia (w skali TSQM wykazano IS różnicę dla 3 z 4 ocenianych wymiarów).</p> <p>Ponadto zwrócono uwagę na doustną drogę podania, która może mieć wpływ na mniejsze wykorzystanie zasobów medycznych (opieki pielęgniarki), jednakże wpływ ten może być trudny do oszacowania ze względu na fakt, iż wielu pacjentów samodzielnie wykonuje wstrzyknięcia s.c. i i.m. Ze względu na powyższe jest mało prawdopodobne aby finansowanie Aubagio przyniosło dodatkowe korzyści dla zdrowia publicznego.</p> <p>HAS zwróciło również uwagę na brak odpowiednich badań porównujących TER z aktywnym leczeniem, przez co brak jest dowodów na występowanie rzeczywistej korzyści terapeutycznej wynikającej ze stosowania TER w leczeniu RRMS. Jednakże zdaniem Komitetu Przejrzystości (ang. <i>Transparency Committee</i>) należy zauważyć korzyść wynikającą z doustnej drogi podania Aubagio, jako alternatywy dla IFNB oraz GA.</p>
PTAC (Nowa Zelandia) 2014	Aubagio (teryflunomid) w leczeniu RRMS na podstawie tych samych kryteriów oceny co natalizumab i fingolimod	<p>Zalecenia: Komitet rekomenduje finansowanie TER (niski priorytet refundacji), zgodnie z kryteriami stosowanymi w odniesieniu do natalizumabu i fingolimodu.</p> <p>Uzasadnienie: Rekomendacja ta została wydana na podstawie wyników 3 randomizowanych badań klinicznych (TEMZO, TOWER i TENERE), które zostały opisane w niniejszej analizie. Komitet określił ich jakość jako dobrą, przy umiarkowanej sile dowodów dla redukcji wskaźnika rzutów SM przy stosowaniu TER oraz słabej dla opóźnienia progresji niepełnosprawności. Ponadto komitet wskazał, iż dostępne są jedynie umiarkowanej jakości dowody dla braku różnic lub uzyskaniu gorszych wyników dla ARR oraz brak jest dobrych dowodów dla różnicy w odniesieniu do postępu niepełnosprawności pomiędzy TER a IFNB.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>Ponadto Komitet wskazał, iż koszty z perspektywy płatnika publicznego będą ponoszone ze względu na monitorowanie lub terapię zaburzeń funkcjonowania wątroby i ciśnienia krwi, jak również terapię biegunki, nudności i utraty włosów oraz potencjalnej konieczności przyspieszenia eliminacji TER z zastosowaniem cholestyraminy.</p>
<p>NICE (Wielka Brytania) 2014</p>	<p>Teryflunomid w leczeniu RRMS</p>	<p>Zalecenia: TER jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną RRMS (def. jako 2 klinicznie istotne rzuty choroby w ciągu ostatnich 2 lat), tylko gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjent nie ma wysoce aktywnej lub szybko postępującej ciężkiej RRMS oraz - podmiot odpowiedzialny dostarczy TER po ustalonej obniżonej cenie, zgodnie z instrumentem dzielenia ryzyka - <i>The Patient Access Scheme</i> (PAS). <p>Podkreślono jednak, iż jeżeli pacjent w chwili wydania tej rekomendacji jest leczony TER a nie kwalifikuje się do tejże terapii zgodnie z określonymi powyżej kryteriami powinien móc kontynuować tę terapię.</p> <p>Uzasadnienie: Rekomendację wydano na podstawie pojedynczych badań RCT, włączonych również do niniejszej AWA oraz MTC, w której nie wykazano różnic w odniesieniu do skuteczności pomiędzy TER a IFNB lub GA. Jedynie w porównaniu do PLC dla TER wykazano istotną redukcję wskaźnika rzutów, oraz potencjalny wpływ na stopień niepełnosprawności. Ponadto wskazano w niej, iż brak jest wystarczających danych dot. skuteczności klinicznej TER dla podgrupy pacjentów z wysoce aktywną lub szybko postępującą postacią RRMS w porównaniu do natalizumabu i fingolimodu (na podstawie MTC), dlatego TER nie jest rekomendowany do leczenia tych podgrup pacjentów.</p>
<p>SMC (Szkocja) 2014</p>	<p>Aubagio (teryflunomid 14 mg, tabl. powł.) w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS</p>	<p>Zalecenia: TER jest rekomendowany do regulowanego zastosowania w obrębie NHS Scotland.</p> <p>Wskazane ograniczenia: stosowany jako alternatywa dla IFNB lub GA. Nie powinien być stosowany w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną chorobą.</p> <p>Uzasadnienie: W 2 RCT III fazy, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych PLC (badania TEMSO i TOWER) wykazano istotną redukcję ARR w grupie TER vs PLC. W badaniu RCT III fazy, pojedynczo zaślepionym (TENERE) wykazano zbliżoną skuteczność do IFNB.</p> <p>Rekomendacja ta została wydana przy uwzględnieniu korzyści wynikających z zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka – PAS, który poprawia kosztową efektywność TER (staje się on kosztowo-efektywny) i jest aktualna jedynie przy zapewnieniu ciągłości funkcjonowania PAS lub zapewnienia ceny jemu odpowiadającej lub niższej.</p> <p>Ponadto rekomendacja została wydana na podstawie wykonanej metaanalizy sieciowej, umożliwiającej porównanie TER z innymi lekami DMT (IFNB i GA) oraz analizie minimalizacji kosztów, porównującej TER z IFNB-1a, -1b oraz GA w czasie 1 i 2 letniego horyzontu czasowego.</p>
<p>PBAC (Australia) 2013, 2012</p>	<p>Aubagio (teryflunomid 14 mg, tabl.) w leczeniu początkowym lub jego kontynuacji w leczeniu RRMS u pacjentów ambulatoryjnych spełniających określone kryteria</p>	<p>Zalecenia: PBAC rekomenduje rozpoczęcie finansowania Aubagio we wnioskowanym wskazaniu na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów (porównanie z IFNB-1a i IFNB-1b).</p> <p>Rekomendacja z 2013 r. była skutkiem ponownej oceny Aubagio we wnioskowanym wskazaniu. Pierwotna ocena wykonywana była w listopadzie 2012 r. i była ona negatywna, ze względu na niejasne dowody kliniczne, brak formalnej analizy klinicznej oraz nieokreślenie zużycia leku, a tym samym niewłaściwe określenie kosztów z perspektywy PBS (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>).</p> <p>Uzasadnienie: Zdaniem PBAC TER jest nie gorszy (<i>non-inferior</i>) niż IFNB-1a i IFNB-1b w odniesieniu do skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania (pomimo odmiennych profili bezpieczeństwa tych leków).</p> <p>Ponadto zdaniem PBAC skuteczność uzyskana dla TER w dawce 14 mg/d jest zbliżona do tej wykazywanej dla następujących dawek komparatorów: 42,09 mcg/3x tyg. dla IFNB-1a s.c. (Rebif), 30 mcg/ 1x tyg. dla IFNB-1a i.m. (Avonex) oraz 8 mln IU co 2-gi dzień dla IFNB-1b (Betaferonu).</p> <p>Wskazano również, iż wielkość populacji docelowej jest najprawdopodobniej niedoszacowana. Oszacowania wnioskodawcy zakładały niski wskaźnik zużycia leku oraz stabilność rynku, tym czasem dla innego doustnego leku stosowanego w SM (fingolimodu) zaobserwowano szybki wzrost zużycia leku – a tym samym duży wzrost liczby chorych go stosujących. W świetle powyższego PBAC uznał, iż analogiczny szybki wzrost zużycia leku może nastąpić dla TER.</p> <p>Ponadto PBAC zwrócił uwagę na brak wystarczającego uzasadnienia (na podstawie wyników analizy wrażliwości) dla wskazanych przez wnioskodawcę oszczędności wynikających ze zmniejszonego zużycia leków stosowanych w RRMS.</p> <p>W rekomendacji tej podkreślono, iż otrzymano sygnały od pacjentów i lekarzy, iż istnienie zapotrzebowania na alternatywne leki stosowane w podaniu doustnym.</p> <p>Ze względu na trudną do oszacowania szczegółową wielkość populacji docelowej, PBAC rekomendował zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka. Ponadto wskazał, iż TER nie powinien być stosowany zamiennie z innymi lekami refundowanymi w leczeniu SM.</p>

11.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Aubagio w leczeniu RRMS - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Australia i Nowa Zelandia	Broadley 2014	+			Teryflunomid jest jedną z zalecanych opcji leczenia dla pacjentów z aktywną rzutowo-remisyjną postacią SM
	Kanada	CADTH 2013			+	W trakcie wydawania rekomendacji teryflunomid nie był zatwierdzony przez Health Canada w leczeniu RRMS i z tego powodu nie mógł być rekomendowany
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CDEC 2014			+	Przy dostępnych dowodach naukowych (brak dowodów na wyższą skuteczność TER vs IFNB lub GA) wyższy koszt terapii TER względem innymi DMT jest nieuzasadniony.
	Francja	HAS 2014	+			Zwrócono uwagę na brak badań wykazujących przewagę TER nad obecnie stosowanymi DMT, jednakże jednocześnie podkreślono korzyść wynikającą z doustnej drogi podania TER względem IFNB oraz GA, podawanych w iniekcjach.
	Nowa Zelandia	PTAC 2014	+			Wskazano, iż rekomendacja ta ma niski priorytet.
	Wielka Brytania	NICE 2014		+		Rekomendacja dotyczy jedynie chorych na inną niż wysoce aktywną lub szybko postępującą postacią RRMS oraz jest wydana przy założeniu funkcjonowania PAS
	Szkocja	SMC 2014		+		TER jest alternatywą dla IFNB i GA. Nie powinien zaś być stosowany w leczeniu pacjentów z wysoce aktywną postacią RRMS.
	Australia	PBAC 2013, 2012	+			Najnowsza rekomendacja jest pozytywna.

12. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Aubagio jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% odpłatnością. W 8 krajach finansowanie produktu leczniczego Aubagio jest związane z dodatkowymi ograniczeniami: współpłatność pacjenta (Austria, Finlandia, Niemcy), udokumentowane wskazanie RRMS (Finlandia, Holandia, Szwajcaria, Wielka Brytania), na podstawie opinii eksperta klinicznego (Szwajcaria, Szwecja), lub na podstawie osobnych regulacji właściwych dla wszystkich leków, stosowanych w leczeniu SM (Włochy).

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁰ (Chorwacja, Estonia, Litwa, Łotwa, Grecja, Portugalia, Słowacja i Węgry w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

Tabela 55. 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)
Austria	Tak	100%	Współpłatność pacjenta: 5,40 EUR za każdą receptę	Nie
Belgia			Brak w obrocie	
Bułgaria			Brak w obrocie	
Chorwacja			Brak w obrocie	

¹⁰ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Cypr	Brak w obrocie			
Czechy	Brak w obrocie			
Dania	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Estonia	Brak w obrocie			
Finlandia	Tak	35%	Maksymalna współpłata pacjenta 610 EUR/rok. Refundacja ograniczona do udokumentowanego rozpoznania RRMS ze wskaźnikiem EDSS < 7	Nie
Francja	Brak w obrocie			
Grecja	Nie	n.d.	n.d.	n.d.
Hiszpania	Brak w obrocie			
Holandia	Tak	100%	Refundowany we wskazaniu zgodnym z ChPL (dorośli pacjenci z RRMS)	Nie
Irlandia	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Islandia	Brak w obrocie			
Lichtenstein	Genzyme nie prowadzi działań komercyjnych			
Litwa	Brak w obrocie			
Luksemburg	Brak w obrocie			
Łotwa	Brak w obrocie			
Malta	Nie	n.d.	n.d.	n.d.
Niemcy	Tak	100%	Współpłata pacjenta: 100,00 EUR za osobodzień w szpitalu, opłata za wypisanie recepty: 10 EUR	Nie
Norwegia	Tak	100%	Brak ograniczeń	Nie
Portugalia	Brak w obrocie			
Rumunia	Nie	n.d.	n.d.	n.d.
Słowacja	Brak w obrocie			
Słowenia	Nie	0%	n.d.	n.d.
Szwajcaria	Tak	100%	Brak ograniczeń, jeżeli produkt jest przepisywany regularnie przez lekarza prowadzącego terapię, a konsultant medyczny z firmy ubezpieczeniowej nie odrzuci tej metody leczenia. Wskazanie refundacyjne: leczenie dorosłych pacjentów z RRMS	Nie
Szwecja	Tak	100%	Refundacja jest warunkowa, po zastosowaniu interferonów lub uznaniu, że ich podawanie nie jest wskazane z przyczyn medycznych	Nie
Węgry	Brak w obrocie			
Wielka Brytania	Tak	100%	Refundacja w przypadku aktywnej rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, wyłącznie wtedy gdy u pacjenta nie występuje wysoce aktywne lub szybko	Nie


Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
			postępujące, ciężkie stwardnienie rozlane.	
Włochy	Tak	100%	Brak ograniczeń jeśli produkt jest wydawany zgodnie z notą 65 (wspólna dla wszystkich leków na stwardnienie rozlane)	Nie


13. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie przygotowywania AWA dla preparatu Aubagio, AOTMiT otrzymała 4 stanowiska ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli organizacji pacjentów chorych na SM. Jedno opracowanie, ze względu na zgłoszony konflikt interesu, nie zostało dopuszczone do dalszego procedowania. We wszystkich otrzymanych opiniach autorzy uznają wnioskowany produkt leczniczy za lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu SM i o 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. Taka droga podania umożliwi również leczenie pacjentów nie mogących z przyczyn medycznych (zaburzenia krzepliwości krwi) przyjmować iniekcji podskórnych. [REDACTED] zwraca również uwagę (na podstawie wyników badania TOPIC), na wykazaną skuteczność preparatu Aubagio w leczeniu pacjentów z CIS (ang. *Clinical Isolated Syndrome of MS*, wczesne stadium SM). Niemniej jednak pacjenci z tym wskazaniem nie kwalifikują się do obecnie obowiązującego Programu Lekowego i nie jest ono przedmiotem niniejszej AWA, jednak zdaniem powyższego eksperta aktualne postępowanie zmuszające pacjenta i lekarza do oczekiwania na rozwój choroby jest niewłaściwe.

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Aubagio w leczeniu stwardnienia rozlanego

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><i>Teryflunomid (Aubagio) jest nowym doustnym lekiem zarejestrowanym przez FDA i EMA do leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (SM). Skuteczność terapii jest porównywalna z innymi produktami leczniczymi stosowanymi jako I-sza linia leczenia chorych z postacią rzutowo-remisyjną SM-u: redukcja rzutów oszacowana w oparciu o przeprowadzone badania kliniczne na poziomie 36,3%, a redukcję narastania niesprawności na poziomie 31,5%.</i></p>	<p><i>Nie ma żadnych powodów merytorycznych żeby lek nie był finansowany ze środków publicznych.</i></p>	<p><i>Uważam, że leczenie Aubagio powinno być refundowane jako jedna z opcji leczenia chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM-u. Lek powinien być stosowany jako terapia I-szej linii. W przedstawionym Programie słusznie uwzględniono w ramach „Kryteria” uniemożliwiające włączenie do programu zasadnicze przeciwwskazania.</i></p>
	<p><i>Produkt Aubagio jest przeznaczony do stosowania u pacjentów dorosłych ze stwardnieniem rozlanym w przebiegu nawracająco-ustępującym (...).</i></p> <p><i>Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia zostało potwierdzone podczas dwóch badań kontrolowanych placebo – badaniu TESMO i TOWER, gdzie ww. lek oceniano w dwóch dawkach – 7 mg i 14 mg (wskazane w przedmiotowej ocenie AOTM) (...).</i></p> <p><i>Zaobserwowano mniejszą roczną częstość występowania rzutów w obu badaniach (...), większy odsetek pacjentów, u których nie wystąpił rzut w 108 tygodniu badania (...). Oceniając progresję niepełnosprawności, procent progresji niepełnosprawności utrzymującej się przez 3 miesiące w 108 tygodniu był wyższy dla placebo niż leczonych Teriflunomide 14 mg (...) i podobnie przy ocenie niepełnosprawności utrzymującej się 6 miesięcy w 108 tygodniu (...).</i></p> <p><i>Wyniki rezonansu oceniono tylko w badaniu TEMSO i wyglądały one następująco: zmiana w 108 tygodniu (BOD (...), całkowita objętość zmian hipointensywnych w obszarach T1 i T2-zależnych) – Teriflunomide 14 mg – 0,72 vs placebo 2,21 – co daje zmianę procentową w stosunku do placebo o 67%. Średnia ilość zmian ulegających wzmocnieniu po kontraście (gadolinum) w 108 tygodniu – Teriflunomide 14 mg – 0,38 vs placebo 1,18. Jeśli chodzi o liczbę pojedynczych i aktywnych zmian dla Teriflunomide 14 mg – 0,75 vs placebo 2,46 co stanowi 69% zmiany procentowej dla leku vs placebo.</i></p> <p><i>W badaniu TEMSO zaobserwowano stały wpływ leczenia na liczbę rzutów i czas 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w podgrupie pacjentów z wysoką aktywnością choroby (n=127) (...).</i></p> <p><i>Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania ww. leku, autorzy dokonujący przeglądu nowych terapii w stwardnieniu rozlanym zwracają uwagę na konieczność kontrolowania funkcji wątroby (hepatotoxicity), lek nie może być stosowany u kobiet w ciąży i laktacji więc niezwykle ważnym elementem jest stosowanie właściwej metody antykoncepcji i wykluczenie ciąży przy włączeniu o terapii.</i></p>	<p>Ekspert nie przedstawił.</p>	<p><i>Lek Aubagio (Teriflunomide 14 mg) jest lekiem stosowanym w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. Badanie TOPIC potwierdziło również skuteczność leczenia teriflunomidem już na etapie wyodrębnienia tzw. CIS (Clinical Isolated Syndrom of MS).</i></p> <p><i>Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego stoi na stanowisku, iż należy dążyć do sytuacji, w której lekarze i pacjenci w Polsce będą mieli możliwość stosować zindywidualizowaną terapię SM, zgodną ze standardami światowymi, zaś leki dostępne w krajach europejskich będą stanowiły opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania również w polskich warunkach, oczywiście pod warunkiem ich skuteczności i bezpieczeństwa. Stoimy na stanowisku, iż oceniany lek spełnia te kryteria.</i></p> <p><i>Jako lek podawany doustnie i dedykowany dla pacjentów jako pierwsza linia leczenia stanowić może istotne uzupełnienie terapii, które już uzyskały aprobatę AOTM i przyjęte zostały do refundacji przez Ministra Zdrowia. Łatwość podania (bez konieczności częstych iniekcji, tak jak ma to miejsce w przypadku pozostałych preparatów pierwszej linii leczenia SM – interferonów i octanu glatirameru) dla wielu pacjentów i lekarzy może być szczególnie pożądane i oczekiwane (...).</i></p> <p><i>Ze względu na fakt, iż lek jest lekiem nowym, konieczne jest zapewnienie odpowiedniej kontroli ewentualnych zdarzeń niepożądanych. Wydaje się również konieczne uwrażliwienie personelu medycznego na konieczność dobrego poinformowania pacjentów o korzyściach i możliwych skutkach ubocznych oraz konieczności kontrolowania parametrów, które w badaniach klinicznych opisywane były najczęściej jako możliwe zdarzenia niepożądane (m.in. funkcje wątroby czy konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji ze względu na możliwe uszkodzenia płodu w przypadku leczenia matki). Ponieważ jednak oceniany program zawiera te obostrzenia, w zaproponowanym kształcie powinien naszym zdaniem zostać rekomendowany do refundacji.</i></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<i>Dotychczasowe badania wykazują skuteczność w przypadku rzutowo-remisyjnej postaci SM.</i>	<i>Brak</i>	<p><i>Obecne leki stosowane w leczeniu SM – leki pierwszego rzutu mają jedynie postać iniekcji. Niekiedy powoduje to problemy natury medycznej: zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia, martwice skóry. Ponadto niektórzy pacjenci np. mający zaburzenia krzepnięcia krwi nie mogą w ogóle otrzymywać iniekcji. Obecnie nie ma dla nich żadnej propozycji terapeutycznej. Nie mogą być zakwalifikowani do przyjmowania leków drugiej linii, które mają zresztą znacznie silniejsze działanie i wykazują więcej niebezpiecznych dla zdrowia skutków ubocznych. Pozostaje zatem – niebezpieczny w skutkach brak jakiegokolwiek leczenia.</i></p> <p><i>Naszym zdaniem pacjent i lekarz powinni mieć jak największe możliwości dobrania leku do indywidualnego przebiegu choroby, tak by jak najszybciej i najskuteczniej zmniejszyć prawdopodobieństwo postępu niepełnosprawności. Zwiększenie oferty leków pierwszego rzutu oznacza też zwiększenie szans na zwolnienie postępu niepełnosprawności we wczesnym stadium choroby, a co z tym się wiąże zmniejszenie konieczności użycia silniejszych, ale i bardziej toksycznych dla organizmu preparatów. Zwiększa też prawdopodobieństwo zachowania aktywności społecznej i zawodowej. Postęp stwardnienia rozsianego niesie bowiem za sobą ogromne długofalowe koszty społeczne. Celem działań terapeutycznych powinna być zatem skuteczna i wczesna interwencja prowadząca do zwolnienia progresji choroby.</i></p>

14. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Aubagio (teriflunomide), tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170, stosowanego w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)", został przekazany do Agencji dnia 26 stycznia 2015 r. pismem znak MZ-PLA-4610-445(5)/KK/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Produkt leczniczy Aubagio (teriflunomide) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

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

Częstość występowania SM w Europie wynosi 83 na 100 tys. mieszkańców. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Średni współczynnik zapadalności w Europie wynosi 4,3 nowych przypadków na 100 tys. Roczna zapadalność na SM w Polsce oscyluje w granicach 1,5 do 3,7 przypadków na 100 000 osób. Ogólna populacja chorych szacowana jest na ok 40-60 tys. osób. Natomiast liczba dorosłych osób chorujących z rzutowo-remisyjną postacią SM nie jest znana. Leczenie farmakologiczne SM ma na celu spowolnieniem postępu choroby oraz jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów i polega na zapobieganiu wystąpieniom rzutów choroby lub wydłużeniu czasu do wystąpienia rzutów. W trakcie występujących rzutów stosuje się leczenie objawowe mające na celu znoszenie objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Alternatywne technologie medyczne

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.

Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności Wnioskodawca włączył 4 randomizowane badania kliniczne. Wnioskowana technologia porównywana była w nich z IFNB-1a (badanie *TENERE*) oraz z PLC (*O'Connor 2006, TENERE, TOWER*). Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki i wnioski, uzyskane na podstawie przeprowadzonej analizy, które podzielono ze względu na komparator.

TER vs IFNB-1a

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami uzyskano jedynie dla 2 podpunktów punktu końcowego: ocena satysfakcji z leczenia wg kwestionariusza TSQM. Wyniki wskazywały na korzyść TER w zakresie zdarzeń niepożądanych [MD=21,77 (95% CI: 15,06; 28,48), p<0,00001] i wygody stosowania [MD= 27,95 (95% CI: 22,28; 33,62), p<0,00001].

TER vs PLC

Dla następujących punktów końcowych uzyskano wyniki na korzyść terapii teryflunomidem i istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami:

- liczba chorych z narastaniem niepełnosprawności ≥ 12 tyg. (*TEMISO*) [RR=0,74 (95% CI: 0,57; 0,96), p=0,02],
- zmiana całkowitej objętości ognisk demielinizacyjnych (*TEMISO*) [MD=0,78 (95% CI: 0,19; 1,37), p=0,006],
- zmiana objętości hipointensywnych zmian T1-zależnych (*TEMISO*) [MD=-0,2 (95% CI: -0,35; -0,05), p=0,009]

- zmiana objętości hiperintensywnych zmian T2-zależnych (*TEMPO*) [MD=-1,28 (95% CI: -2,26; -0,3), p=0,01]
- suma pojedynczych aktywnych zmian T1- i T2-zależnych/ skan (*O'Connor 2006*) [MD=-1,62 (95% CI: -2,69; -0,55), p=0,03]
- liczba nowych lub powiększających się zmian T2-zależnych/ skan (*O'Connor 2006*) [MD=-0,81 (95% CI: -1,47; -0,15), p=0,02]
- liczba pojedynczych ognisk aktywnych / skan (*TEMPO*) [MD=-1,71 (95% CI: -2,16; -1,26), p<0,00001],
- liczba zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd/ skan (*O'Connor 2006*) [MD=1,39 (95% CI: -2,28; -0,5), p=0,002],
- liczba zmian T1-zależnych po wzmocnieniu Gd/ skan (*TEMPO*) [MD=-1,07 (95% CI: -1,4; -0,74), p<0,00001],
- zmiana objętości istoty białej (*TEMPO*) [MD=5,30 (95% CI: 2,58; 8,02), p=0,0001],
- jakość życia (ocena zdrowia psychicznego) wg SF-36 (*TOWER*) [MD=1,7 (95% CI: 0,07; 3,33), p=0,04].

Dla następujących punktów końcowych, uzyskano wyniki na korzyść PLC, a różnice pomiędzy badanymi grupami były IS:

- liczba chorych bez stałego narastania niepełnosprawności (*TOWER*) [RR=1,07 (95% CI: 1,02; 1,13), p=0,006].

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośrednio skuteczności praktycznej ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu. Jednakże, wyniki faz przedłużonych badań *O'Connor 2006* i *TEMPO*, które otrzymano dla chorych przyjmujących TER w dawce 14 mg zarówno w fazie podstawowej jak i przedłużonej badania, mogą odzwierciedlać analizę skuteczności w warunkach praktyki klinicznej.

Wyniki badania *O'Connor 2006* wskazują na wzrost średniej objętości zmian T2-zależnych o 1,97 ml oraz zmniejszenie objętości mózgu o 2,6%. Zaobserwowano również wzrost progresji choroby o 0,61 pkt, oceniany wg skali EDSS, jednak nie jest to zmiana istotna klinicznie (dla pacjentów z początkową oceną choroby wg skali EDSS ≤ 5,5 pkt, zmiana istotna klinicznie musi wynosić ≥ 1 pkt; średnia początkowa wartość oceny choroby wg skali EDSS wynosiła 2,28 pkt). Odsetek chorych z narastaniem niepełnosprawności ≥ 12 tyg. wg skali EDSS (badaniu *TEMPO*) wyniósł 33,5% w przypadku 227 tyg. leczenia, natomiast skorygowana roczna częstość rzutów dla tego okresu wyniosła 0,206. Dla okresu 372 tyg. (badanie *O'Connor 2006*) roczna częstość rzutów wyniosła 0,181. Odsetek chorych, u których nie wystąpił rzut choroby wyniósł 68,1% dla 227 tyg. leczenia oraz 55,0% dla 372 tyg.

Bezpieczeństwo stosowania

Wg *ChPL Aubagio* (data ostatniej aktualizacji 28.11.2014 r.) do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem teryflunomidu należą: grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, ból zęba, łysienie, wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, częstomocz, obfite miesiączkowanie, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby krwinek białych.

TER vs IFNB-1a

Ocena bezpieczeństwa wykonana przez Wnioskodawcę na podstawie badań klinicznych obejmowała porównanie profilu bezpieczeństwa TER vs IFNB-1a. W badaniu *TENERE*, IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść teryflunomidu osiągnięto dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia [RR=0,50 (95% CI: 0,26; 0,96), p=0,03],
- zaburzenia krwi i układu chłonnego:
 - spadek liczby limfocytów ogółem [RR=0,52 (95% CI: 0,31; 0,88), p=0,02],
 - spadek liczby limfocytów w 2 stopniu nasilenia [RR=0,36 (95% CI: 0,16; 0,82), p=0,02],
 - wzrost aktywności ALAT ogółem [RR=0,72 (95% CI: 0,58; 0,89), p=0,002],
 - wzrost aktywności ALAT w zakresie >1- ≤3 x GGN [RR=0,74 (95% CI: 0,57; 0,98), p=0,03],
- zaburzenia układu nerwowego ogółem [RR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,96), p=0,03],

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem [RR=0,23 (95% CI: 0,14; 0,36), p<0,00001],
- objawy grypopodobne [RR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,16), p<0,00001],
- nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem [RR=0,58 (95% CI: 0,39; 0,88), p=0,01],
- wzrost aktywności ALAT [RR=0,33 (95% CI: 0,17; 0,61), p=0,0005].

Dla następujących punktów końcowych osiągnięto IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść IFNB-1a:

- biegunka [RR=2,64 (95% CI: 1,24; 5,63), p=0,01],
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem [RR=2,09 (95% CI: 1,29; 3,39), p=0,003],
- przerzedzenie włosów [RR=20,20 (95% CI: 2,77; 147,14), p=0,003].

TER vs PLC (O'Connor 2006)

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami uzyskano jedynie dla zdarzenia niepożądanego: nudności. Wynik wskazywał na większą częstość występowania tego zdarzenia w grupie TER [RR=3,57 (95% CI: 1,03; 12,31), p=0,04].

TER vs PLC – fazy rozszerzone badań O'Connor 2006 i TEMSO

Wyniki analizy bezpieczeństwa uzyskane w ramach fazy przedłużonej badania *O'Connor 2006* uwzględniają wszystkich pacjentów przyjmujących TER w dawce 14 mg w fazie przedłużonej, włączając tych, którzy otrzymywali PLC w fazie podstawowej (randomizowanej) badania, dlatego należy wziąć pod uwagę, że dla 26 pacjentów, okres obserwacji obejmujący tylko terapię TER 14 mg był krótszy o 36 tyg. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem terapii teryflunomidem 14 mg, należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze (84,8%):
 - zapalenie nosogardzieli (53,0%),
 - infekcje górnych dróg oddechowych, grypa, zakażenie dróg moczowych,
- zaburzenia układu pokarmowego (75,8%):
 - biegunka, nudności,
- nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (80,3%):
 - podwyższony poziom ALAT i AspAT,
- zaburzenia układu nerwowego (92,4%):
 - hipoestezja (50%),
 - ból głowy, brak czucia wibracji, zaburzenia czucia, zawroty głowy, nadwrażliwość odruchowa, stwardnienie rozsiane (rzut choroby zaklasyfikowany jako zdarzenie niepożądane), nieprawidłowa koordynacja,
- zaburzenia psychiczne (51,5%):
 - bezsenność, depresja,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (63,6%):
 - przerzedzenie lub zmniejszenie gęstości włosów, wysypka,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (80,3%):
 - osłabienie mięśni, ból pleców, ból kończyn, ból stawów, parestezje,
- zaburzenia ogólne (78,8%):
 - zmęczenie, zaburzenia chodu, astenia,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych (34,8%):
 - parcie na mocz.

W fazie przedłużonej badania *O'Connor 2006*, zaobserwowano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające leczenia:

- wzrost aktywności enzymów wątrobowych (7,5%),
- wzrost aktywności ALAT (3,0%),
- utrata przytomności (3,0%),
- neutropenia (3,0%),
- zapalenie płuc (3,0%).

W fazie rozszerzonej badania *TEMSO* zdarzenia niepożądane wymagające leczenia zaobserwowano u 84% pacjentów. W przypadku 6% chorych, zdarzenia niepożądane prowadziły do trwałego zaprzestania leczenia, a u 0,4% (1 pacjent) do zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% chorych.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Wszystkie komunikaty i publikacje zidentyfikowane w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu leczniczego wskazywały na następujące zdarzenia niepożądane związane z terapią teryflunomidem: uszkodzenie wątroby, zakażenia, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, neutropenia obwodowa.

Wnioski autorów badania *Kieseier 2014* wskazują na brak wpływu terapii teryflunomidem na ciążę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce teryflunomidu (Aubagio) w terapii dorosłych chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozlanego, na podstawie wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla jego włączenia do obecnie istniejącego PL: „Leczenie stwardnienia rozlanego”, w porównaniu do stosowania interferonu beta-1a s.c. (Rebif)

Według analizy wnioskodawcy stosowanie TER w porównaniu do leczenia IFNB-1a s.c. wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [] QALY przy koszcie wyższym w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) o [] zł, zaś w perspektywie wspólnej wyższym o [] zł. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR wynosi w tych perspektywach odpowiednio: 70 877,09 zł/QALYG oraz 68 505,60 zł/QALYG.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności kosztowej wynoszącym 119 577 zł/QALYG cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Aubagio wynosi **4 169,89 zł** w perspektywie płatnika publicznego oraz **4 178,65 zł** w perspektywie wspólnej.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki AE miało, m.in.: przyjęcie maksymalnego kosztu IFNB-1a (wynikającego z uwzględnienia kosztu jedynie droższego opakowania produktu leczniczego Rebif – 4x1,5 ml), przyjęcie maksymalnej wartości obniżenia jakości życia związanego z podaniem IFNB w iniekcji podskórnej, a także czasu leczenia w programie lekowym.

Ze względu na opisane ograniczenia przedłożonej AE, zdecydowano się wykonać obliczenia własne Agencji, w których czas leczenia w programie lekowym wydłużono do okresu dożywotniego (40 lat), przy założeniu, iż z programu lekowego będą wyłączeni (zgodnie z kryteriami wykluczenia) chorzy, których poziom niepełnosprawności oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS przekroczy 4,5 pkt. oraz u których nastąpi przejście do wtórnie postępującej postaci SM.

Przy przyjęciu powyższych założeń ICUR w perspektywie NFZ wyniósł: 61 538,15 zł/QALYG. Niższa wartość współczynnika ICUR, względem ICUR oszacowanego w analizach Wnioskodawcy wynika z faktu, iż usunięto założenie o leczeniu w programie przez okres 7,13 roku, a co za tym idzie wydłużył się okres w którym dekrement użyteczności, wynikający z podania komparatora w iniekcjach podskórnych, wpływa na obniżenie się QALY pacjentów stosujących interferon beta-1a, a tym samym zwiększa się różnica efektów zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami, przy jednoczesnym mniejszym zwiększeniu się różnicy kosztów całkowitych.

Wykonano również oszacowania ICUR przy założeniu przyjęcia obniżenia jakości życia, wynikającego z podania IFNB-1a w iniekcjach podskórnych oszacowane na podstawie wartości wskazanych przez chorych na SM (z badania *Prosser 2003*), który wyniósł 185 411,05 zł/QALYG, a także przy założeniu kosztu komparatora, oszacowanego na podstawie Komunikatu NFZ o liczbie i wartości refundacji (za okres styczeń-listopad 2014), który pozwala na dobre oszacowanie jego kosztu z uwzględnieniem ewentualnych instrumentów podziału ryzyka. Dla tego oszacowania ICUR wyniósł 421 756,02 zł/QALYG

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet oceniała wpływ objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio (teryflunomid, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G.35). Produkt finansowany będzie w ramach nowej grupy limitowej, w której stanowił będzie podstawę limitu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej, w horyzoncie czasowym obejmującym okres od 2015 r. (druga połowa) do 2017 r. (pierwsza połowa) przy założeniu, że decyzja o objęciu refundacją wnioskowanego leku będzie wydana w lipcu 2015 r.

Oszacowania liczby pacjentów, u których dana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku wykonano na podstawie ankiety telefonicznej przeprowadzonej przez autorów przedłożonej analizy wśród trzech ekspertów. Niska wiarygodność danych uzyskanych tą metodą była największym ograniczeniem analizy Wnioskodawcy. Porównywano ze sobą scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji i wynikający z tego brak sprzedaży wnioskowanego leku oraz scenariusz nowy, w którym Aubagio zostało objęte refundacją na wnioskowanych warunkach. W ramach kategorii kosztowych

uwzględniono koszty związane z kosztami leków, premedykacji, diagnostyki i monitorowania, leczenia rzutu choroby, leczenia objawowego, a także dodatkowo koszty pośrednie (dla perspektywy społecznej), które związane są z utraconą przez chorego produktywnością oraz nieformalnymi kosztami ponoszonymi np. przez jego rodzinę.

Analiza kosztów inkrementalnych wskazuje na wzrost wydatków NFZ, który związany będzie jedynie z kosztami leków (w tym z kosztem Aubagio: [redacted] w I i II roku) i wyniesie 17,21 mln i 34,43 mln zł, w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu. Takie same koszty obserwowane są w perspektywie wspólnej. Ponadto, dla tej perspektywy obliczono dodatkowe oszczędności, związane z kosztami premedykacji, które ustaliły się na poziomie [redacted] w kolejnych latach horyzontu. W wariantach skrajnych, łączne koszty z perspektywy wspólnej wyniosą odpowiednio 15,85 mln i 31,69 mln zł (w przypadku wariantu minimalnego) oraz 18,56 mln i 37,13 mln zł (w przypadku wariantu maksymalnego). Zgodnie z wariantem minimalnym NFZ wyda dodatkowo kolejno 15,85 mln i 31,71 mln zł, natomiast wariant maksymalny wskazuje na wydatki inkrementalne w wysokości 18,57 mln i 37,15 mln zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu.

Oszacowania wpływu na budżet wykonane przez analityków Agencji opierały się na wykorzystaniu danych dot. liczebności populacji pacjentów stosujących lek Aubagio, wskazanych przez Konsultant Krajową prof. dr hab. n. med. Danuty Ryglewicz. W swoich obliczeniach analitycy nie uwzględniali kosztów premedykacji. Analiza została wykonana z perspektywy NFZ oraz wspólnej. Dla wariantu najbardziej prawdopodobnego zdaniem analityków Agencji, w którym źródłem wyceny komparatorów były dane NFZ z okresu *styczeń-listopad 2014*, uzyskano koszty inkrementalne ponoszone przez NFZ wynoszące: 4,59 mln i 9,18 mln zł w I i II roku analizowanego horyzontu czasowego. Koszty związane z samym lekiem Aubagio wyniosły [redacted] oraz [redacted] mln zł (dla I i II roku), natomiast zmniejszenie udziałów komparatorów w rynku spowodowało oszczędności rzędu [redacted] w kolejnych latach analizy.

W wariantcie, w którym źródłem wyceny komparatorów było *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, oszacowane koszty inkrementalne płatnika publicznego wyniosły 2,19 mln i 4,39 mln zł w I i II roku horyzontu czasowego. Oszczędności związane z kosztem komparatorów wyniosły [redacted], natomiast koszt produktu leczniczego Aubagio oszacowano na poziomie [redacted], dla I i II roku analizowanego horyzontu czasowego.

W perspektywie wspólnej, łączne koszty inkrementalne były tożsame z perspektywą NFZ dla obu analizowanych wariantów.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy uzgodnionej propozycji programu lekowego „*Leczenie stwardnienia rozсіяnego teryflunomidem (ICD-10 G 35)*” w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego dot. I linii leczenia SM, zostały poszerzone o punkty związane ze stosowaniem teryflunomidu. Do istotnych zmian należy poszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia o zapis dot. obowiązku stosowania skutecznej metody antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. Ponadto, badania przy kwalifikacji zostały rozszerzone o test ciążowy oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi, który wykonywany jest również co 3 mies. w trakcie trwania terapii. W nadesłanych uwagach, ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz zaznaczyła, że „*załączony program Leczniczy stwardnienia rozсіяnego jest kompatybilny w zakresie Kryteriów kwalifikacji oraz Badania przy kwalifikacji z Programem Leczenia stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G-35)*”.

Należy również zauważyć, w odniesieniu do kryterium wyłączenia, pkt 3, że górna granica oceny wg skali EDSS warunkująca możliwość stosowania terapii teryflunomidem wynosi 4,5, podczas gdy w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Aubagio, początkowa ocena stanu zdrowia pacjentów wynosiła $\leq 5,5$, co może sugerować, iż teryflunomid będzie skuteczny również w tej populacji pacjentów. Ponadto w zapisach PL nie zawarto informacji dot. postępowania w przypadku konieczności szybkiej eliminacji teryflunomidu z organizmu za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywnego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się bezpośrednio do zastosowania produktu leczniczego Aubagio w leczeniu stwardnienia rozсіяnego: *CADTH 2013* oraz *Broadley 2014*. Wyszukiwanie obejmujące strony internetowe instytucji i organizacji zajmujących się leczeniem stwardnienia rozсіяnego przeprowadzono dnia 12.03.2015 r.

W trakcie wydawania rekomendacji teryflunomid nie był zatwierdzony przez Health Canada w leczeniu RRMS i z tego powodu nie mógł być rekomendowany w wytycznych *CADTH 2013*. Teryflunomid ma

podobną skuteczność w redukowaniu częstości rzutów jak interferony i octan glatirameru (30%) i ma podobny profil bezpieczeństwa. Zgodnie z wytycznymi *Broadley 2014* Teryflunomid jest jedną z zalecanych opcji leczenia dla pacjentów z aktywną rzutowo-remisyjną postacią SM. Lek ten nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży. Jednym z efektów jego stosowania jest limfopenia i może on podwyższać poziom enzymów wątrobowych.

Zidentyfikowano również 7 rekomendacji refundacyjnych (w tym dwie PBAC, przy czym pierwsza była negatywna, zaś kolejna wydana w wyniku ponownego złożenia wniosku – pozytywna). Większość z odnalezionych rekomendacji była pozytywna, poza stanowiskiem CADTH, w którym to wskazano, iż przy dostępnych dowodach klinicznych (braku dowodów na IS przewagę TER nad innymi standardowymi DMT w odniesieniu do skuteczności), wnioskowana cena sprawia, że TER jest kosztowo-nieefektywny.

Opinie ekspertów klinicznych

We wszystkich otrzymanych opiniach ekspertów klinicznych, autorzy uznają wnioskowany produkt leczniczy za lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu SM i o 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. Taka droga podania umożliwi również leczenie pacjentów nie mogących z przyczyn medycznych (np. zaburzenia krzepliwości krwi) przyjmować iniekcji podskórnych. [REDACTED] zwraca również uwagę (na podstawie wyników badania TOPIC), na wykazaną skuteczność preparatu Aubagio w leczeniu pacjentów z CIS (ang. *Clinical Isolated Syndrom of MS*, wczesne stadium SM). Niemniej jednak pacjenci z tym wskazaniem nie kwalifikują się do obecnie obowiązującego Programu Lekowego i nie jest ono przedmiotem niniejszej AWA, jednak zdaniem powyższego eksperta aktualne postępowanie zmuszające pacjenta i lekarza do oczekiwania na rozwój choroby jest niewłaściwe.

15. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
Kurtzke 1983	Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). <i>Neurology</i> 1983; 33: 1444.
Lewis 2012	<i>Neurologia Merritta</i> pod red. Lewis, Rowland. Elsevier 2012
Loma 2011	Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. <i>Current Neuropharmacology</i> 2011; 9:409-416.
Losy 2013	Stwardnienie 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</i> Vo I. 19/2010, nr 37, 55-60 http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf
Pugliatti 2006	Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. <i>Eur J Neurol</i> . 2006 Jul;13(7):700-22.
Selmaj 2005	Leczenie przyczynowe stwardnienia rozlanego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> . Tom 1, Nr 3 (2005)
Selmaj 2011	Selmaj, J. <i>Neurol. Sci.</i> , 2011, 303:50-2
Szczeklik 2013	Szczeklik A., Gajewski P. Choroby wewnętrzne. 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	
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/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2012-08.pdf
Broadley 2014	Broadley SA, Barnett MH, Boggild M et al. Therapeutic approaches to disease modifying therapy for multiple sclerosis in adults: An Australian and New Zealand perspective Part 3 Treatment practicalities and recommendations. <i>Journal of Clinical Neuroscience</i> 21 (2014) 1857–1865. Supporting Informed Decisions. October 2013; Volume 1, Issue 2C.
CADTH/CEDAC 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013, Volume 1, Issue 2C.
IRF 2010	Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose www.irf.dk/dk/publikationer/rational_farmakoterapi/maanedssblad/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm
MSTCG, 2006, 2008	Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations EMSP - European SM Platform.
NICE 2013	Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (NICE technology appraisal guidance 127). 2007 (2010), 2013. http://www.nice.org.uk/Search.do?x=27&y=19&searchText=Multiple+sclerosis&newsearch=true
PTN 2012	http://www.ppn.viamedica.pl/abstrakt.phtml?id=4&indeks_art=24&fraz=stwardnienie%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
Analiza kliniczna	
Brunetti 2013	Brunetti L., Wagner M., Maroney M., i in., <i>Teriflunomide for the treatment of relapsing multiple sclerosis: A review of clinical data</i> . 2013, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 47 (9): 1153-1160
CHMP 2013	Assessment report, AUBAGIO, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/529295/2013, 27 June 2013
Confavreux 2012	Confavreux C., Li D., Freedman M. i in., <i>Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Safety and efficacy results up to 8.5 years</i> . <i>Multiple Sclerosis</i> . 18 (9) (pp 1278-1289), 2012
Confavreux 2014	Confavreux C., O'Connor P., Comi G. i in., <i>Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> , <i>The Lancet Neurology</i> . 13 (3) (pp 247-256), 2014
FDA 2012	Food and Drug Administration, <i>Highlights of prescribing information, Aubagio (teriflunomide) tablets for oral administration. Initial U.S. Approval: 2012</i>
FDA 2014	Teriflunomide (Aubagio), Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm423101.htm (dostęp 24.02.2015 r.)
Frith 2010	Frith J and Newton J. Fatigue Impact Scale. <i>Occup Med (Lond)</i> 2010; 60: 159.
Hadjigeorgiou 2013	Hadjigeorgiou G., Doxani C., Miligkos M., i in., <i>A network meta-analysis of randomized controlled trials for comparing the effectiveness and safety profile of treatments with marketing authorization for relapsing multiple sclerosis</i> , 2013, <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 38 (6): pp 433-439
He 2012	He D., Xu Z., Dong S., i in <i>Teriflunomide for multiple sclerosis</i> , 2012, <i>Cochrane database of systematic reviews</i> , 12: CD009882
Hutchinson 2014	Hutchinson M., Fox R. Havrdova E., i in., <i>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> , 2014, <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 30 (4):613-627
Kieseier 2014	Kieseier BC, Benamor M, Pregnancy Outcomes Following Maternal and Paternal Exposure to Teriflunomide During Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, <i>Neurol Ther</i> (2014) 3: 133-138
Kurtzke 1983	Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). <i>Neurology</i> 1983; 33: 1444.
Lublin 1996	Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. <i>Neurology</i> 1996 46(4):907-11.
McDonald 2001	McDonald W.I., Compston A., Eden G. i wsp. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. <i>Ann. Neurol</i> . 2001; 50: 121–127.
Miller 2012	Miller A., O'Connor P., Wolinsky J. i in., <i>Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis</i> , <i>Multiple Sclerosis</i> . 18 (11) (pp 1625-1632), 2012
Miller 2014	Miller A., Macdonnell R. Comi G. i in., <i>Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results</i>

	from the TOWER study, J Neurol. 2014 Jun 28
O'Connor 2006	O'Connor P., Li D., Freedman M. i in., <i>A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses</i> , Neurology. 66 (6) (pp 894-900), 2006
O'Connor 2011	O'Connor P., Wolinsky J., Confavreux C. i in., <i>Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis</i> , New England Journal of Medicine. 365 (14) (pp 1293-1303), 2011
O'Connor 2013	O'Connor P., Lublin F., Wolinsky J. i in., <i>Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use</i> , Journal of Neurology. 260 (10) (pp 2472-2480), 2013
Potemkowski 2008	Potemkowski A. 2008 Kryteria rozpoznawania stwardnienia rozsianego. Polski Przegląd Neurologiczny, tom 4, supl. A
PRAC 2014	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 8-11 September 2014, EMA/PRAC/608832/2014, 9 October 2014
Prescrire 2014	Tériflunomide (AUBAGIO®) Sclérose en plaques: seulement un métabolite du léflunomide, Rev Prescrire 2014; 34(373): 808-812
Prescrire 2015	Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2015, Rev Prescrire 2015; 35 (376): 149-150.
Prescrire 2015a	Commercialisation effective : Aubagio® comprimés, Rev Prescrire 2015; 35(357): 13
PSUR 2013-2014	Sanofi Group, <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report. Teriflunomide</i> , 2014
Tylka 2009	Tylka J., Piotrowicz R. <i>Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska</i> . Kardiol. Pol. 2009; 67: 1166-1169
Vermersch 2013	Vermersch P., Członkowska A., Grimaldi L., i in., <i>Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial</i> , Mult Scler. 2013 Nov 21
Walczak 2008	Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A
Wingerchuk 2014	Wingerchuk D., Carter J., <i>Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies.</i> , 2013, Mayo Clin Proc. 89(2):225-40
Wolinsky 2013	Wolinsky J., Narayana P.A. Nelson F. i in., <i>Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide</i> , Multiple Sclerosis. 19 (10) (pp 1310-1319), 2013

Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet

Bell 2007	Bell C, Graham J, Earnshaw S. Cost-effectiveness of Four Immunomodulatory Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Markov Model Based on Long-term Clinical Data. J Manag Care Pharm. 2007;13(3):245-61
Confavreux 2012	Confavreux C. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. Mult Scler. 2012 18: 1278 originally published online 3 February 2012 DOI: 10.1177/1352458512436594
Confavreux 2014	Confavreux C. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014; 13: 247–56
NFZ okres styczeń-listopad 2014	Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2014), http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043 (dostęp 15.03.2015 r.)
Mirowska 2007	Mirowska Guzel D., Członkowska A., Stwardnienie rozsiane – nie zawsze ciężka choroba, Terapia 2007, 189: 46-9
MSIF 2008	Międzynarodowa Federacja Towarzystw Stwardnienia Rozsianego, http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/ (dostęp 01.04.2015 r.)
Narodowy Program Leczenia Chorych ze SM 2006-2008	Ministerstwo Zdrowia, Narodowy Program Leczenia Chorych ze stwardnieniem rozsianym na lata 2006-2008, http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf (dostęp 01.04.2015 r.)
NICE 2007	Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The National Institute for Health and Clinical Excellence. Natalizumab in HARRMS_FINAL.doc https://www.nice.org.uk/guidance/ta127 (dostęp 02.04.2015 r.)
O'Connor 2006	P.W. O'Connor, MD; D. Li, MD; M.S. Freedman, MD. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. Neurology 2006;66:894–900
Obwieszczenia MZ z dnia 20.02.2015 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9), http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2015-r . (dostęp 01.04.2015 r.)
Potemkowski 2008	Potemkowski A. 2008 Kryteria rozpoznawania stwardnienia rozsianego. Polski Przegląd Neurologiczny, tom 4, supl. A
Prosser 2003	Prosser L.A., Kuntz K.M., Bar-Or A., Weinstein M.C. (2003) Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> 9:311-319
Putzki 2009	N. Putzki, J. Fischer, K. Gottwald, G. Reifschneider, S. Ries, A. Siever, F. Hoffmann, W. Kafferlein, U. Kausch, M. Liedtke, J. Kirchmeier, S. Gmund, A. Richter, P. Schicklmaier, G. Niemczyk, C. Wernsdorfer and H. P. Hartung for the "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. Quality of life in 1000 patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis. <i>European Journal of Neurology</i> 2009, 16: 713–720
Rocznik Statystyczny RP z 2013 r.	GUS, Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2013
Rocznik Statystyczny RP z 2014 r.	GUS, Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2014
Rowland 2005	Rowland L.P., red. pol.: Kwieciński H., Kamińska A.M. (2005) <i>Neurologia Merritta Tom 3</i> , Elsevier Urban & Partner, Wrocław, str. 981
Selmaj 2001	Selmaj K. Stwardnienie rozsiane– leczenie przyczynowe, Przewodnik Lekarza s 86-93.
Siger 2011	Siger M, Durko A, Nicpan A. Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 303 (2011) 50–52
Vermersch 2013	Vermersch P, Członkowska A, Grimaldi LM, Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial, <i>Mult Scler</i> published online 14 October 2013 DOI: 10.1177/1352458513507821

Rekomendacje refundacyjne

CADTH – CDEC 2014	Cdec Final Recommendation. TERIFLUNOMIDE (Aubagio — Genzyme Canada) Indication: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CDEC Meeting — May 21, 2014 No ice of Final Recommendation — June 18, 2014
HAS 2014	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 5 mars 2014, L'avis de la Commission de la transparence adopté le 8 janvier 2014 a fait

	l'objet d'une audition le 5 mars 2014. AUBAGIO 14 mg comprimé pelliculé Boîte de 28 comprimés (CIP : 3400927499890)
NICE 2014	Teriflunomide for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 303. Issued: January 2014 last modified: June 2014
PBAC 2012	Public Summary Document. Teriflunomide, tablet, 14 mg, Aubagio. November 2012 PBAC Meeting
PBAC 2013	Public Summary Document. Teriflunomide, tablet, 14 mg, Aubagio. Public Summary Document July 2013 PBAC Meeting
PTAC 2014	PTAC meeting held on 6 & 7 November 2014. Teriflunomide for multiple sclerosis
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium. Teriflunomide, 14mg, film-coated tablets (Aubagio®) SMC No. (940/14). 10 January 2014 (Issued 07 February 2014).

16. Załączniki

- Zal. 1. ██████████, „Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS)” - Analiza Problemu Decyzyjnego z Analizą Klinikzną, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, wrzesień 2014;
- Zal. 2. ██████████, „Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS)” - Analiza Ekonomiczna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, marzec 2015;
- Zal. 3. ██████████, „Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS)” - Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, marzec 2015;
- Zal. 4. ██████████, „Aubagio (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS)” - Analiza Racjonalizacyjna, Wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, marzec 2015;
- Zal. 5. Odpowiedź Wnioskodawcy na uwagi Prezesa AOTMiT do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Aubagio.