

## Rekomendacja nr 48/2015

z dnia 1 czerwca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg;  
94 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml; Plegridy, peginterferonum beta-1a,  
roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml; Plegridy,  
peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-  
strz. a 0,5 ml; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do  
wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml; w ramach programu  
lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem  
beta-1a (ICD-10: G35)”**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520441970;
- Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201;
- Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274;
- Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113;

na proponowanych warunkach finansowania, stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu Plegridy w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” pod warunkiem, że koszt jego stosowania nie będzie wyższy od kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów interferonu beta-1a.

## Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przedstawionego porównania pośredniego stwierdza, że peginterferon beta-1a jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi interferonami i octanem glatirameru, gdyż dla większości punktów końcowych nie wykazano pomiędzy badanymi grupami różnic istotnych statystycznie.

Technologia wydaje się być także kosztowo efektywna i jednocześnie podnosząca komfort terapii dla pacjenta z uwagi na formę podania leku. Dlatego też pomimo istnienia pewnych ograniczeń przedstawionych analiz, jak brak uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka stosowanych dla komparatorów ocenianej technologii, lek może stanowić alternatywę terapeutyczną, jednak z uwagi na brak różnic istotnych statystycznie dla większości punktów końcowych, koszt terapii nie powinien przewyższać kosztu terapii z wykorzystaniem najtańszego z obecnie stosowanych preparatów interferonu beta-1a.

Wskazać należy, że miesięczny koszt terapii peginterferonem jest wyższy od kosztu interferonem, zatem każde zastępowanie miesięcznej terapii interferonem miesięczną terapią peginterferonem (przy proponowanych warunkach cenowych) będzie wiązać się ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika (od 1 365 zł do 3 670,46 zł w zależności od kosztu i zastępowanego opakowania leku).

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520441970;
- Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201;
- Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274;
- Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113.

dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] niezależnie od dawki i formulacji.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (MS – ang. *multiple sclerosis*; SM - łac. *sclerosis multiplex*) jest to choroba autoimmunizacyjna oddziałująca na centralny układ nerwowy (mózg oraz rdzeń kręgowy). Poprzez demielinizację neuronów prowadzi do osłabienia przekazywanego sygnału bądź też całkowitego zablokowania. Nie znane są dokładne przyczyny tej choroby.

Ze względu na przebieg, wyróżnia się 4 postaci MS (rzutowo-remisyjną, pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą, postępującą z rzutami). Najczęściej choroba ta przyjmuje postać z rzutami i remisjami (ang. *Relapsing-Remitting MS* - RRMS), która stanowi jednocześnie przedmiot niniejszej

oceny. Rzuty choroby to występowanie objawów neurologicznych rozsianych w różnych okresach czasowych, cechuje je różne nasilenie oraz czas trwania (mogą trwać kilka dni, tygodni bądź miesięcy).

W związku z faktem, że nie jest poznana przyczyna MS, możliwe jest jedynie leczenie objawowe, które ma na celu spowolnienie progresji choroby, kontrolowanie symptomów oraz utrzymanie pacjenta w stanie pozwalającym mu na normalne funkcjonowanie.

Stwardnienie rozsiane jest spotykane częściej u kobiet niż u mężczyzn, odnotowano też wyższą częstość zachorowań u osób, u których wystąpiły przypadki MS w rodzinie. Najczęściej diagnoza jest stawiana pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. Według danych statystycznych liczebność populacji chorych na MS w Polsce wynosi 40-60 tys. Zapadalność na 100 000 mieszkańców przyjmuje się na poziomie 45-92 przypadków (Guzik 2015). Rocznie odnotowuje się około 2 000 nowych zachorowań.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RRMS w pierwszej linii leczenia rekomendują stosowanie interferonu beta-1a (IFNB-1a), IFN beta-1b (IFNB-1b) i octanu glatirameru (GA) oraz natalizumabu czy fingolimodu w szczególnie ciężkich przypadkach. Otrzymane przez Agencję opinie ekspertów klinicznych są zgodne co do sposobu postępowania w leczeniu RRMS.

W Polsce ze środków publicznych w leczeniu pierwszej linii aktualnie finansowane są:

- interferon beta-1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif 44<sup>®</sup>),
- interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>),
- octan glatirameru (Copaxone<sup>®</sup>);

– wszystkie w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Plegridy zawiera peginterferon beta-1a, którego mechanizm działania w leczeniu stwardnienia rozsianego nie został do końca poznany. Peginterferon beta-1a (PEG-IFN) wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których substancja może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie „up-regulation”), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) (w mechanizmie „down-regulation”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być w to zaangażowane również dodatkowe mechanizmy.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Plegridy w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę kliniczną peginterferonu beta-1a w leczeniu RRMS oparto na następujących dowodach naukowych:

- ADVANCE – badanie RCT III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch różnych dawek PEG-IFN w porównaniu do placebo (PLC) oraz względem siebie; okres obserwacji wynosił 96 tyg., a liczebność populacji w badaniu wynosiła 1512 pacjentów (włączonych do populacji ITT, przy czym dawkowanie PEG-IFN 125 µg co 2 tyg. zgodnie z ChPL przyjmowało 512 pacjentów, zaś placebo 500 pacjentów); jakość badania oceniono na 4 pkt w skali Jadad (na 5 możliwych);
- ATTAIN (faza przedłużona badania ADVANCE) – oceniające długoterminową skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania leku w porównaniu do PLC w ciągu dodatkowych 96 tyg. obserwacji (w badaniu cząstkowym 8 tyg.); liczebność grup przyjmujących PEG-IFN wynosiła 354 dla 4-tygodniowego cyklu i 376 dla 2-tygodniowego cyklu (w badaniu cząstkowym tylko 39 pacjentów); z uwagi na rodzaj dostępnych materiałów (1 publikacja pełnotekstowa dla badania cząstkowego oraz inne doniesienia głównie w postaci materiałów konferencyjnych) niemożliwa jest wiarygodna ocena jakości metodologii badania.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących oceniany lek z komparatorami, wnioskodawca dokonał meta-analizy sieciowej włączając do niej poza badaniem ADVANCE:

- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1a z PLC (MSCRG, PRISMS, BRAVO);
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1b z PLC (IFNB MS);
- 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące GA z PLC (CONFIRM, Johnson 1995, Comi 2001, Bornstein 1987);
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1a z IFNB-1b (Etemadifar 2006);
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące różne schematy dawkowania i drogi podania IFNB-1a (EVIDENCE);
- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1a z GA (REGARD, CombiRx, Calabrese 2011);
- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1b z GA (BECOME, BEYOND).

Czas trwania fazy zrandomizowanej badań włączonych do meta-analizy wynosił od 36 tyg. (Comi 2001) do 260 tyg. (IFNB MS), a liczba uczestników wynosiła od 50 (Bornstein 1987) do 2 244 (BEYOND); jakość badań według skali Jadad wahała się w zakresie 2-5 punktów.

Z uwagi na fakt, że porównanie bezpośrednio dotyczyło jedynie placebo, co bez kontekstu porównania względem alternatywnych terapii możliwych do zastosowania nie stanowi informacji użytecznej w procesie wydawania rekomendacji, odstąpiono od przedstawienia i odnoszenia się w niniejszym dokumencie jego wyników.

#### PEG-IFN vs. refundowane komparatory – porównanie pośrednie

W ramach meta-analizy sieciowej przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej dla następujących punktów końcowych:

- roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) – oceniany w 16 włączonych do meta-analizy badaniach
- ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące – oceniony w 8 włączonych do meta-analizy badaniach
- ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy – oceniony w 7 włączonych do meta-analizy badaniach
- roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji - oceniony w 5 włączonych do meta-analizy badaniach
- odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia - oceniony w 5 włączonych do meta-analizy badaniach

W ramach przeprowadzonej meta-analizy sieciowej wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wskazującą na przewagę PEG-IFN nad IFNB-1a w dawce 30 µg (Avonex) dla punktu końcowego: progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy (o 46,5%).

Dla wszystkich pozostałych ocenianych punktów końcowych oraz pozostałych porównań PEG-IFN z refundowanymi komparatorami (jednym z IFNB-1a s.c., IFNB-1b, GA) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

#### Bezpieczeństwo

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej wskazują, iż stosowanie PEG-IFN w porównaniu do przyjętych komparatorów, wiąże się z wyższym rocznym ryzykiem:

- wystąpienia zdarzeń niepożądanych, równym 77,0% dla PEG-IFN w porównaniu do:
  - 72,6% dla INF beta-1a w dawce 44 µg,
  - 66,3% dla GA w dawce 20 mg,
  - 57,5% dla INF beta-1a w dawce 30 µg;
- wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, równym 8,6% dla PEG-IFN w porównaniu do:
  - 6,6% dla GA w dawce 20 mg,
  - 4,4% dla INF beta-1a w dawce 30 µg,
  - 4,2% dla INF beta-1a w dawce 44 µg;
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, równym 5,7% dla PEG-IFN w porównaniu do:
  - 3,5% dla INF beta-1a w dawce 30 µg,
  - 3,6% dla INF beta-1a w dawce 44 µg,
  - 2,6% dla GA 2 w dawce 0 mg,
  - 1,6% dla INF beta-1a w dawce 22 µg,
  - 0,6% dla INF beta-1b w dawce 250 µg;
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu, równym 0,39% dla PEG-IFN w porównaniu do:
  - 0,26% dla INF beta-1a w dawce 22 µg,
  - 0,15% dla INF beta-1a w dawce 44 µg,
  - 0,11% dla GA w dawce 20 mg,

- 0,06% dla INF beta-1a w dawce 30 µg,
- 0,00% dla INF beta-1b w dawce 250 µg.

Jedynie dla punktu końcowego: roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu, wykazano wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia dla INFB-1a 44 µg (12,3%) niż dla wnioskowanego leku (10,4%).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Plegridy (data ostatniej aktualizacji: 31.03.2015 r) do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem PEG-IFN należą: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów.

Profil bezpieczeństwa przedstawiony w ChPL Plegridy opiera się na wynikach badaniach ADVANCE oraz ATTAIN.

### Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

### Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z aktywnymi komparatorami. Wnioskodawca przedstawił meta-analizę sieciową (ang. network meta-analysis, NMA) jednakże ze względu na znaczną heterogeniczność badań (zróżnicowany czas trwania leczenia i obserwacji, różne punkty końcowe) wnioski stawiane na jej podstawie pozostają niepewne. Dodatkowo dla samej ocenianej interwencji dostępne jest tylko jedno badanie ADVANCE porównujące PEG-IFN z PLC (wyniki badania ATTAIN są mało wiarygodne z uwagi na jakość dostępnych materiałów oraz fakt, że badanie nie zostało zakończone).
- Wnioskodawca włączał badania do swojego przeglądu systematycznego, jeśli populacja chorych z RRMS stanowiła ponad 80% badanych. Włączone badania nie prezentowały wyników w zależności od postaci choroby występującej u pacjenta, w związku z czym populacja ta nie odpowiada w pełni populacji docelowej wnioskowanej do objęcia refundacją w ramach programu, w której efekt leczenia może być inny.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w ramach której

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi*

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii peginterferonu beta-1a względem: interferonu beta-1a, beta-1b i octanu glatirameru przeprowadzono wykorzystując technikę użyteczności kosztów (CUA). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Dodatkowo przedstawiono wyliczenia z perspektywy społecznej. Przyjęto dożywni horyzont czasowy, który w modelu wynosi 50 lat.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna (AE) wykazała, że stosowanie PEG-IFN w ramach programu lekowego wiąże się z uzyskaniem dodatkowo od 0,369 QALY dla porównania z IFNB-1a (Rebif) do 0,741 dla porównania z IFNB-1b (Betaferon i Extavia).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy Plegridy nie są efektywne kosztowo jedynie w porównaniu do Extavia przy nie uwzględnieniu proponowanego RSS w perspektywie NFZ (ICUR: 122 015 zł/QALYG). Dla porównania z pozostałymi komparatorami oraz we wszystkich wariantach analizy podstawowej wnioskowany lek jest efektywny kosztowo (ICUR poniżej progu efektywności kosztowej).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, iż model jest stabilny, natomiast największy wpływ na wyniki AE zgodnie z dwukierunkową analizą wrażliwości miało przyjęcie: skrajnego, pesymistycznego scenariusza skuteczności klinicznej porównywanych technologii lekowych, scenariuszy dot. stóp dyskontowych oraz ryzyka dyskontynuacji.

Niepewność oszacowań wyników w analizie wnioskodawcy budzi przyjęty schemat i założenia do modelowania ze względu na:

- W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawca uwzględnił maksymalny koszt komparatorów na podstawie wysokości limitu finansowania, który w rzeczywistości może być niższy z uwagi na możliwość realizacji instrumentów dzielenia ryzyka.
- Koszt świadczeń towarzyszących (diagnostyka i wizyty) nie będzie stanowił kosztów różniących ocenianą technologię od pozostałych już refundowanych, z uwagi na funkcjonujący ryczałt na diagnostykę konieczną w związku z realizacją PL oraz fakt, że lekarz na jednej wizycie może wystawić pacjentowi receptę na więcej niż jedno opakowanie leku.
- Wnioskodawca oszacował zysk QALY dla poszczególnych leków na podstawie badań porównujących daną interwencję z placebo, co nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki klinicznej oraz rzeczywistości płatnika publicznego, ponieważ decyzja kliniczna dotycząca terapii pacjenta z RRMS nie będzie polegać na wyborze między leczeniem placebo a PEG-IFN, a raczej między PEG-IFN a innym interferonem lub GA. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, której wyniki wskazują w znacznej mierze na brak różnic między terapiami, każda z proponowanych terapii powinna zapewniać porównywalny czas terapii oraz porównywalny wynik w zakresie odpowiedzi na leczenie. Zatem założenie to może być pominięte, a jako

podstawowy czynnik różnicujący koszty terapii istotny z punktu widzenia płatnika publicznego należy wskazywać cenę terapii.

- Przyjęcie 50-letniego technicznego horyzontu czasowego skutkuje zrównaniem długości życia pacjentów z MS z populacją osób zdrowych, co jest niespójne z danymi dostępnymi w piśmiennictwie, które wskazują, że chory z MS żyje około 17-20 lat krócej niż wynosi przeciętna długość trwania życia w Polsce (77,7 lat). [4] Wnioskodawca w swojej analizie sugeruje, że „zmniejszenie tempa progresji choroby ocenianej w skali EDSS może wiązać się z dłuższym okresem do wystąpienia stanu klinicznego związanego z wyższą śmiertelnością” powołując się na wyniki publikacji Pokorski 1997. Należy jednak zaznaczyć, że publikacja ta do oceny sprawności pacjenta nie stosuje skali EDSS, lecz odnosi się do niepełnosprawności określanej jako łagodna, umiarkowana, ciężka i dla takich stopni szacuje ryzyko zgonu. Publikacja w żaden sposób nie odnosi się też do wpływu leczenia na tempo progresji choroby. Natomiast analiza kliniczna wnioskodawcy wykazała istotną statystycznie redukcję w progresji niesprawności ruchowej trwającej 6 miesięcy w wyniku stosowania PEG-IFN tylko względem jednego komparatora (IFNB-1a 30 µg), w przypadku pozostałych różnice nie były istotne statystycznie. Dodatkowo wyniki te odzwierciedlają skuteczność krótkookresową, która może nie mieć przełożenia na wyniki uzyskiwane w długim okresie czasu i wobec braku dowodów na identyczną skuteczność długookresową nie można wnioskować o zrównaniu przeżycia pacjentów z MS i osób zdrowych. Zastosowanie w tym miejscu mają także ograniczenia odnoszące się do analizy klinicznej wnioskodawcy.
- Sposób modelowania przedstawiony przez wnioskodawcę nie odzwierciedla warunków realnego stosowania leku po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, gdyż wnioskuje się o I linię leczenia w programie lekowym (PL), która według jego zapisów może być stosowana aż do zaobserwowania braku skuteczności leczenia (szczegółowe kryteria opisane w PL). Po tym jak leczenie I-szej linii zostaje zaprzestane, pacjenci w ramach systemu mają możliwość skorzystania z kolejnej linii leczenia (poprzez włączenie do programu lekowego „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PO NIEPOWODZENIU TERAPII LEKAMI PIERWSZEGO RZUTU LUB SZYBKO ROZWIJAJĄCEJ SIĘ CIĘŻKIEJ POSTACI STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)”). Przedłożony model zakłada natomiast, że po zaprzestaniu leczenia I-szej linii nie jest wdrażana żadna inna aktywna terapia (pacjent poddany jest wyłącznie opiece wspomagającej) i obserwowany jest naturalny postęp choroby.
- Aby zachować spójność założeń dotyczących horyzontu czasowego względem modelowanej terapii, należałoby skrócić horyzont do czasu, w którym interwencje są rzeczywiście stosowane, lub uwzględnić kolejne linie leczenia w celu zachowania horyzontu dożywotnego.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności kosztowej wynoszącym 119 577 zł/QALYG cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Plegridy waha się w zależności od komparatora i wariantu w zakresie:

- przy braku uwzględnienia RSS:
  - w perspektywie NFZ - od 3 286,61 zł (vs Extavia) do 4 147,41 zł (vs Copaxone),
  - w perspektywie wspólnej - od 3 318,60 zł (vs Extavia) do 4 179,78 zł (Copaxone);
- przy uwzględnieniu RSS:
  - w perspektywie NFZ - od 4 633,03 zł (vs Extavia) do 5 846,48 zł (Copaxone),
  - w perspektywie wspólnej - od 4 678,13 zł (vs Extavia) do 5 892,10 zł (Copaxone).



**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu (IFNB-1a, IFNB-1b, GA), w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

Obliczono progową cenę zbytu netto dla leku Plegridy, przy której koszt stosowania PEG-IFN nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wobec powyższego maksymalna cena zbytu netto produktu leczniczego Plegridy, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 2 575,54 zł, a urzędowa cena zbytu w tym przypadku wyniesie 2781,6 zł.

Zgodnie z modelem wnioskodawcy najkorzystniejszy wskaźnik kosztów efektywności oszacowano dla leku Extavia (CUR=36 594 zł/QALY). Koszt miesięcznej terapii lekiem Extavia odpowiada kosztom 1 opakowania, czyli aktualnie 3005,1 zł (cena hurtowa brutto). Wobec powyższego urzędowa cena zbytu za 1 opakowanie leku Plegridy zgodnie z art. 13 powinna wynieść ok. [REDACTED]

W przypadku uwzględnienia kosztu refundacji za 1 opakowanie leku Extavia wyznaczonego w oparciu o aktualne komunikaty NFZ o refundacji w 2014 r. to urzędowa cena zbytu za 1 opakowanie leku Plegridy nie powinna być wyższa niż [REDACTED]

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii peginterferonem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza kosztów inkrementalnych pokazała, że dla wariantu najbardziej prawdopodobnego obserwowane będą oszczędności na poziomie 3,20 mln, 12,42 mln i 26,22 mln zł dla kolejnych lat analizy, przy założeniu przyjęcia instrumentu dzielenia ryzyka. Zyski generowane będą dla wszystkich kategorii kosztowych komparatorów. Dla wariantu nieuwzględniającego RSS, inkrementalne koszty NFZ ukształtowały się na poziomie 0,35 mln, 1,65 mln i 3,77 mln zł dla poszczególnych lat horyzontu czasowego. Koszty związane z lekiem Plegridy ustaliły się na poziomie [redacted] zł w przypadku przyjęcia proponowanego RSS oraz [redacted] zł przy braku RSS dla kolejnych lat analizowanego horyzontu czasowego. Dla wariantu minimalnego całkowite zyski inkrementalne uzyskiwane dla lat 2015 - 2017 ustaliły się na poziomie 2,92 mln – 24,77 mln zł dla wariantu z RSS, natomiast dla wariantu bez RSS uzyskano koszty rzędu 0,31 mln – 3,27 mln zł. W wariantcie maksymalnym zyski inkrementalne uzyskane przy przyjęciu instrumentu dzielenia ryzyka wyniosły 3,25 mln – 26,57 mln zł, natomiast nieprzyjęcie instrumentu wiązało się z kosztem rzędu 0,6 mln – 5,77 mln zł dla kolejnych lat analizy.

W opinii Agencji warto jednak wskazać, że miesięczny koszt stosowania leku Plegridy [redacted] [redacted] więc zastąpienie lekiem Plegridy miesięcznych terapii dotychczas refundowanych interferonów wiąże się z dodatkowym miesięcznym kosztem wysokości od 1 365 zł do 3 670,46 zł w zależności od kosztu i zastępowanego opakowania leku.

Nazwa leku	EAN	Cena hurtowa brutto	Różnica względem kosztu Plegridy	Koszt NFZ wg raportu po korekcie za 2014 r.	Różnica względem kosztu Plegridy
Avonex	5909990008148	3 572,10	[redacted]	2 551,57	[redacted]
Avonex	5909991001407	3 572,10	[redacted]	2 467,15	[redacted]
Rebif	5909990728497	4 288,59	[redacted]	2 632,51	[redacted]
Rebif	5909990874934	4 205,24	[redacted]	2 603,36	[redacted]
Copaxone	5909990017065	3 969,00	[redacted]	2 547,07	[redacted]
Betaferon	5909990619375	3 210,35	[redacted]	2 011,31	[redacted]
Extavia	5909990650996	3 005,10	[redacted]	1 663,54	[redacted]

W opinii Agencji, wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także przyjętego sposobu obliczeń w dalszej części analizy.

- Brak jest precyzyjnych danych dotyczących liczby pacjentów postacią RRMS. Wnioskodawca w celu oszacowania liczebności populacji docelowej dokonał ekstrapolacji liczby osobolat terapii na podstawie komunikatów DGL (NFZ paż 2012 – gru 2014). Wyniki wnioskodawcy są niższe niż łączna liczba pacjentów leczonych w PL w roku 2013 i 2014 raportowana przez NFZ (dla 2013 r. – 5 455 osoby, dla 2014 r. – 7 037 osób). Należy mieć na uwadze, że metoda szacowania przyjęta przez wnioskodawcę nie oddaje dokładnej liczby pacjentów, gdyż jeden osoborok terapii może opisywać kilka unikatowych numerów PESEL (raportowanych przez NFZ) w przypadku, gdy terapia realizowana była w okresie krótszym niż rok. Wobec czego poszczególne warianty analizy wpływu na budżet mogą być niedoszacowane.
- W analizie wnioskodawca uwzględnił maksymalny koszt komparatorów na podstawie wysokości limitu finansowania, który w rzeczywistości może być niższy z uwagi na możliwość realizacji instrumentów dzielenia ryzyka.

- Koszt świadczeń towarzyszących (diagnostyka i wizyty) nie będzie stanowił kosztów różniących ocenianą technologię od pozostałych już refundowanych, z uwagi na funkcjonujący ryczałt na diagnostykę konieczną w związku z realizacją PL oraz fakt, że lekarz na jednej wizycie może wystawić pacjentowi receptę na więcej niż jedno opakowanie leku.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi

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

To co różni zaproponowany przez wnioskodawcę program lekowy od aktualnie obowiązującego to fakt, że peginterferon beta-1a byłby stosowany jedynie u chorych z rzutowo-remisyjną postacią MS, którzy ukończyli 18 lat (zgodnie z rejestracją produktu leczniczego Plegridy). Pozostałe kryteria kwalifikacji są analogiczne do aktualnie funkcjonujących. W przypadku kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu wnioskodawca zaproponował 2 dodatkowe kryteria:

- 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).

Eksperti w swoich opiniach wskazali na zasadność włączenia peginterferonu beta-1a do aktualnie realizowanego programu lekowego, co zwiększyłoby panel opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjenta i ułatwiłoby ewentualną zamianę leku w przypadku takiej konieczności.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych (palivizumabum – produkt oryginalny Synagis oraz cetuximabum - produkt oryginalny Erbitux) po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu ceny leków biopodobnych zapewniających co najmniej 25% redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację cen leków oryginalnych (zgodnie z zapisami art. 13 ust. 2 Ustawy o refundacji).

W wyniku wdrożenia rozwiązania zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej, wnioskodawca szacuje uwolnienie środków w budżecie płatnika publicznego w wysokości około 1,76 mln, 10,31 mln i 10,29 mln PLN, co pokrywa wzrost wydatków publika publicznego związany z refundacją leku Plegridy w przypadku realizacji wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet oraz nieprzyjęciu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, a także generuje dodatkowe oszczędności.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną odnoszącą się bezpośrednio do zastosowania produktu leczniczego Plegidy w leczeniu stwardnienia rozsianego (AWMF 2014), w której terapia peginterferonem beta-1a wymieniana jest jako jedna z opcji leczenia lekkiej lub umiarkowanej formy RRMS.

Biorąc pod uwagę ogólne zalecenia dotyczące terapii w rzutowo-remisyjnej postaci MS rekomendowane jest głównie podanie w I linii leczenia substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a, IFNB-1b lub octan glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF 2014, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2013, National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2013, Polskie Towarzystwo Neurologiczne - 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.

Odnaleziono też 2 rekomendacje refundacyjne, z czego obie były pozytywne dla wnioskowanej technologii (Plegridy 125 µg w RRMS).

Rekomendacja Scottish Medicines Consortium (SMC 2014) powołując się na badania kliniczne ADVANCE oraz ATTAIN (PEG-IFN vs PLC) rekomenduje PEG-IFN do regulowanego zastosowania, ale jednocześnie zwrócono uwagę na brak porównań bezpośrednich PEG-IFN vs IFN, co powinno być brane pod uwagę podczas zmiany terapii u pacjentów.

Natomiast Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2014), w oparciu o badania ADVANCE oraz ATTAIN (PEG-IFN vs PLC) oraz badanie BRAVO (IFNB-1a vs PLC) rekomenduje finansowanie leku na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów, gdyż w opinii PBAC PEG-IFN jest nie gorszy (non-inferior) niż IFNB-1a w odniesieniu do skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania, choć wskazano, że długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa powyżej 2 lat są nieznane, a leczenie SM może trwać wiele lat.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Plegridy:

- jest refundowany w 8 krajach (w Holandii i Irlandii jedynie dwie prezentacje: Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113, Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201);
- finansowany jest ze środków publicznych na poziomie 100%;
- we wszystkich krajach warunki refundacji obejmują wskazania wymienione przez EMA w EPAR (w Danii – zawężone do 3 pozycji wg RADS);
- w żadnym z krajów nie funkcjonuje instrument dzielenia ryzyka;
- nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.111.1.2015.KK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520441970; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274; Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 77/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Plegridy (peginterferonum beta-1a), EAN 0646520441970, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 78/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Plegridy (peginterferonum beta-1a), EAN 0646520437201, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 79/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Plegridy (peginterferonum beta-1a), EAN 0646520442274, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia

rozszianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, Stanowiska Rady Przejrzystości nr 80/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Plegridy (peginterferonum beta-1a), EAN 0646520442113, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Plegridy (peginterferonum beta-1a), EAN 0646520441970, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Plegridy (peginterferonum beta-1a), EAN 0646520437201, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Plegridy (peginterferonum beta-1a), EAN 0646520442274, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 80/2015 z dnia 1 czerwca 2015 roku w sprawie oceny leku Plegridy (peginterferonum beta-1a), EAN 0646520442113, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”
5. Raport nr AOTMiT-OT-4351-12/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Plegridy (peginterferon beta-1a) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozszianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”. Analiza weryfikacyjna.
6. Agnieszka Guzik, Andrzej Kwolek, Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozszianego w Polsce i na świecie, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie Rzeszów 2015, 1, 55–62
7. Ministerstwo Zdrowia, NARODOWY PROGRAM LECZENIA CHORYCH ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM, na lata 2006 – 2008
8. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2014) korekta 2 dostępny na stronie: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosc/aktualnosc-centrali/komunikat-dgl,6664.html>