



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Betaferon (interferon beta-1b)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie
postępującej (ICD-10 G 35)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.16.2020

Data ukończenia: 15 lipca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer 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 2016 poz. 1764) 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: Bayer Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) 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.

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
ABN	Association of British Neurologists
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARR	Roczny wskaźnik rzutów (Annualized Relapse Rate)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BDI	Skala depresji Becka (Beck Depression Index),
BIA	Analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów konsekwencji (cost-consequence analysis)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIS	Zespół izolowany klinicznie (ang. clinically isolated syndrome)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DMD	leki modyfikujące przebieg choroby (Disease Modifying Drugs)
EAN	European Academy of Neurology
ECTRIMS	European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis
EDSS	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (Expanded Disability Status Score)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
Gd+	Gadolino-zależne
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

ICD-10 G 35	Stwardnienia rozsiane wg klasyfikacji ICD-10
INFB-1b	Interferon beta-1b
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 994)
LY	lata życia (life years)
MADRS	The Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MD	różnica średnich (mean difference)
MS	Stwardnienie rozsiane (Multiple Sclerosis)
MSQLI	Kwestionariusz oceny jakości życia (MS Quality of Life Inventory)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (primary progressive multiple sclerosis)
PRMS	Postać postępująco-nawracająca stwardnienia rozsianego (progressive relapsing multiple sclerosis)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RF	pacjenci z brakiem rzutu choroby (relapse free)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (relapsing remitting multiple sclerosis)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAPMS	Przejęciowo postępująca postać stwardnienia rozsianego (single attack progression multiple sclerosis)

SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SIP	Kwestionariusz oceny jakości życia wg Sickness Impact Profile
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (secondary progressive multiple sclerosis)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TFR	czas do pierwszego rzutu choroby (time to first relapse)
TLV	objętości zmian demielinizacyjnych
UCZ	urzędowa cena zbytu
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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 695, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	35

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	35
4.3.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	43
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	44
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	45
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	46
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	47
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	47
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	51
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	52
6.4.	Komentarz Agencji	53
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	55
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	56
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	58
11.	Kluczowe informacje i wnioski	59
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	62
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14.	Źródła.....	64
15.	Załączniki.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 8.04.2020
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1791.2019.13.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Betaferon, Interferon beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg , 15, mcg, kod EAN: 05909990619375
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wnioskodawca

Bayer Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg , 15, mcg, kod EAN: 05909990619375
Kod ATC	L03AB08
Substancja czynna	Interferon beta-1b
Wnioskowane wskazanie	leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej
Dawkowanie	250 µg co drugi dzień
Droga podania	podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.

Źródło: ChPL Betaferon

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 listopada 1995, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 stycznia 2006, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Betaferon jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego (...); - pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; - pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.
Status leku sierocego	nd.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)

Źródło: ChPL Betaferon

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2015 z dnia 26 października 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375, w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...) w związku z niejednoznacznymi wynikami badań klinicznych, pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania stosowania IFN-beta1b w leczeniu SPMS nie jest uzasadniona.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 84/2015 z dnia 28 października 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla interferonu beta-1b stosowanego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej z rzutami, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia wyżej wymienionej terapii finansowaniem ze środków publicznych. (...)</p> <p>Niepewność oszacowań w ramach przedstawionych analiz sprawia, że ryzyko związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej jest nieakceptowalne.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN 5909990619375, powyżej 60 miesięcy, we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby (...)</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...) Betaferon (interferon beta-1b) jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkunastoletnim została częściowo wykazana w badaniach klinicznych i uważa się iż u części osób terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS. W opinii wszystkich krajowych ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii Betaferonem powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia. Ekspertki podkreśliły, że w stosunku do tego drogiego leku dość rygorystycznie określono warunki włączenia, przedłużenia leczenia oraz warunki jego wyłączenia. Podstawą zaprzestania leczenia Betaferonem jest stwierdzenie nieskuteczności stosowanej terapii poprzez ściśle zdefiniowane parametry kliniczne.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferonum beta-1b, IFNB-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN 5909990619375, w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, i wydawanie go pacjentom w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60. miesiąca terapii, we wskazaniu: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby. W opinii polskich ekspertów klinicznych, finansowanie terapii produktem leczniczym Betaferon powyżej 60 miesięcy, jest celowe pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia. Betaferon (interferon beta-1b) jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego. Skuteczność długoterminowej terapii ocenianym lekiem w okresie kilkunastoletnim została wykazana w obserwacyjnych badaniach klinicznych. Wyniki dostępnych publikacji wskazują, że długoterminowa terapia interferonem beta-1b w stwardnieniu rozsianym opóźnia progresję choroby do postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego, może zmniejszać średnią częstość rzutów choroby oraz spowalnia postępowanie stopnia niepełnosprawności.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu, kryteria wykluczenia z programu, określenie czasu leczenia w programie, kryteria kontynuacji leczenia	[REDACTED]

Instrument dzielenia ryzyka

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

(Źródło: AWA Mawenclad nr OT.4331.17.2018)

Klasyfikacja

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

- rzutowo-remisyjną (ang. relapsing-remmitting MS, RRMS)

Najczęściej występująca postać choroby – dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych lub nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

- pierwotnie postępującą (ang. primary progressive MS, PPMS)

Jest to forma SM dotycząca 10-15 % osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

- wtórną postępującą (ang. secondary progressive MS, SPMS)

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65 % osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórną postępującą.

- 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.

(Źródło: AWA Mawenclad nr OT.4331.17.2018)

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia. 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 2tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej (...). Zakres objawów stwardnienia rozsianego obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy”.

(Źródło: AWA Mawenclad nr OT.4331.17.2018)

Diagnostyka

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

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

(Źródło: AWA Mawenclad nr OT.4331.17.2018)

Epidemiologia

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Wg danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008 chorobowość na MS w Polsce wynosi około 150 na 100 000 osób. Wskazuje to, iż w Polsce SM występuje u ok 60 tys. os., co potwierdzają dane z raportu Międzynarodowej Federacji Towarzystw Stwardnienia Rozsianego (MSIF, ang. *Multiple Sclerosis International Federation*), zaś według danych Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego w Polsce szacunkowo żyje ok. 45 tys. chorych na SM¹.

(Źródło: AWA Mawenclad nr OT.4331.17.2018)

Rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące de novo w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie jest trudne do określenia, wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

(Źródło: AWA Mawenclad nr OT.4331.17.2018)

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 stwardnienie rozsiane wyniosła 45 582 w 2017 r., 45 857 w 2018 r. i 39 819 w 2019 r. W programie lekowym B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego” leczonych było w kolejnych latach 11 265, 12 987 i 13 273 pacjentów, natomiast w programie lekowym B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego” kolejno 1 231, 1 287 i 1 297 pacjentów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

¹ Szacunki PTRS [https://www.ptsr.org.pl/stwardnienie_rozsiane.sm_w_liczbach,107.asp, dostęp: lipiec 2020]

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G35 w latach 2017-2019

Liczba pacjentów		2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G35	ogółem (śr. wieku)	45 582 (49,9 lat)	45 857 (50,3 lat)	39 819 (50,5 lat)
	≥ 18 r.ż.	45 326	45 636	39 647
	< 18 r.ż.	256	221	172
Liczba pacjentów leczonych w programie B.29	ogółem (śr. wieku)	11 265 (39,6 lat)	12 987 (40,1 lat)	13 273 (40,9 lat)
	≥ 18 r.ż.	11 157	12 868	13 166
	< 18 r.ż.	108	119	107
Liczba pacjentów leczonych w programie B.46	ogółem (śr. wieku)	1 231 (37,6 lat)	1 287 (37,6 lat)	1 297 (38,0 lat)
	≥ 18 r.ż.	1 230	1 285	1 292
	< 18 r.ż.	1	2	5

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii, kryteria włączenia do wnioskowanego programu spełniałoby ok. 1-1,5 tys. pacjentów, z czego u 50% Betaferon byłby stosowany po objęciu go refundacją. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w opinii eksperta

Wskazanie		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie neurologii				
Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane	ogółem*	42-45 tys.	1,5-2 tys.	2-3%
	w wieku > 18 r.ż. [^]	40-43 tys.	1,3-1,9 tys.	2-3%
Pacjenci chorzy na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego	Ogółem**	10-11 tys.	0,5 tys.	10%
	w wieku > 18 r.ż.**	10-11 tys.	0,5 tys.	10%
Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”	w wieku > 18 r.ż. [^]	1-1,5 tys.		50%

* Źródła: Broła, Waldemar, et al. "Prevalence and incidence of multiple sclerosis in central Poland, 2010–2014." *BMC neurology* 16.1 (2016): 1-7.; Kapica-Topczewska, Katarzyna, et al. "Prevalence of multiple sclerosis in Poland." *Multiple sclerosis and related disorders* 21 (2018): 51-55.

** Źródło: Broła, Waldemar, et al. "Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 33 (2019): 33-38.

[^] Szacunek własny

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne: <https://ptneuro.pl/>
- American Academy of Neurology: <https://www.aan.com/>
- European Multiple Sclerosis Platform: <http://www.emsp.org/>
- National Institute for Health and Clinical Excellence: <https://www.nice.org.uk/>
- Association of British Neurologists: <https://www.theabn.org/>
- The Multiple Sclerosis Coalition: <http://ms-coalition.org/>
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis: <https://www.ectrims.eu/>

W dniu 09.08.2018 r. przeprowadzono przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stwardnienia rozlanego. Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu aktywnej wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego zalecają IFNb-1b i IFNb-1a s.c. oraz mitoksantron (PTN 2016, ECTRIMS EAN 2018) lub wskazują, że żadna z terapii nie ma udowodnionej skuteczności (ABN 2015, NICE 2014 – aktualizacja 2019). Siła rekomendacji dotycząca IFNb-1b jest słaba, podobnie jak dla IFNb-1a s.c. oraz mitoksantronu (ECTRIMS EAN 2018) lub wytyczne wskazują, że jest on nieskuteczny w leczeniu postaci wtórnie postępującej SM (NICE 2014 – aktualizacja 2019). W przypadku mitoksantronu wytyczne AAN 2018 i ABN 2015 wskazują na jego ograniczone zastosowanie ze względu na wysoką toksyczność, w tym ryzyko kardiomiopatii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych, najbardziej aktualnych rekomendacjach (tj. opublikowanych w latach 2015-2018) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTN 2016 (Polska) Konflikt interesów: bd.</p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia stwardnienia rozlanego.</u></p> <p><i>Postać wtórnie postępująca SM (SPMS, secondary progressive multiple sclerosis) występuje jako następstwo postaci z rzutami i remisjami. Jej główną cechą kliniczną jest stałe narastanie niesprawności. W początkowym okresie występuje zazwyczaj zmienna aktywność choroby; mogą występować rzuty, ale między nimi obserwuje się systematyczne pogarszanie stanu neurologicznego, choć mogą występować okresy stabilizacji.</i></p> <p><i>Leczenie postaci wtórnie postępującej</i></p> <p><i>Po okresie rzutów i remisji choroba przechodzi w fazę wtórnie przewlekłą postępującą. Obok zmian zwyrodnieniowych występują wówczas także zmiany zapalne w obrębie kory, opon mózgowo-rdzeniowych oraz istoty białej. W tej fazie choroby, zgodnie z zaleceniami gremiów amerykańskich (FDA) i europejskich (EMA), podaje się IFNb-1b i IFNb-1a s.c. oraz mitoksantron. (...)</i></p> <p><i>Autorzy niniejszych zaleceń rekomendują stosowanie IFNb-1b i IFNb-1a s.c. oraz mitoksantronu tylko w aktywnej wtórnie postępującej postaci SM. Zawsze należy pamiętać o leczeniu objawowym i rehabilitacji — zarówno w postaci przebiegającej z rzutami, jak i bez rzutów choroby.</i></p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona/</p>
<p>AAN 2018 (USA) Konflikt interesów: (AAN ogranicza udział autorów z istotnym konfliktem interesów; szczegóły znajdują się na stronie internetowej: ann.com)</p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca stosowania leków modyfikujących przebieg choroby (DMD) u dorosłych ze stwardnieniem rozlanym.</u></p> <p>Rozpocznienie terapii DMD</p> <p>Stwardnienie rozlane jest heterogenną chorobą charakteryzującą się wysoce zróżnicowanym stopniem aktywności choroby w fazie rzutowej i różnym stopniem pogorszenia w fazie progresji.</p> <p>Nowe dowody naukowe, które ukazały się już po zarejestrowaniu mitoksantronu w leczeniu stwardnienia rozlanego, wskazują na wysokie ryzyko kardiomiopatii, uszkodzenia jajników, niepłodności u mężczyzn, aberracji chromosomowych i białaczek promielocytowych związanych ze stosowaniem mitoksantronu. Obecnie dostępne są inne skuteczne terapie leczenia MS, które były niedostępne w czasie rejestracji mitoksantronu przez FDA.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ze względu na wysoką częstość ciężkich działań niepożądanych, klinicyści nie powinni przepisywać mitoksantronu pacjentom z MS, chyba że potencjalny efekt terapeutyczny znacznie przeważa nad ryzykiem (siła zaleceń: B).</p> <p>Zmiana terapii</p> <p>Wczesne badania sugerują, że u większości pacjentów postać rzutowo-remisyjna MS ostatecznie przekształca się w postać wtórnie postępującą (SPMS). Pacjenci którzy są stabilni na DMD mogą kwestionować czy dalsze przyjmowanie DMD niesie ze sobą korzyści terapeutyczne. W przypadku zaprzestania leczenia należy kontynuować monitorowanie pacjentów, a zaobserwowanie aktywności choroby może być wskazaniem do wznowienia leczenia.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do stosowania IFNb-1b w postaci wtórnie postępującej SM (jest on wymieniany wśród leków stosowanych w postaci rzutowo-remisyjnej SM).</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>A – najsilniejszy poziom zaleceń, bazujący na dowodach o wysokiej jakości, wymagający dużej korzyści i niskiego ryzyka; B – zalecenia bardziej powszechne i mniej rygorystyczne, ale nadal bazujące na dowodach i relacji korzyść -ryzyko; C – najniższy dopuszczalny poziom zaleceń AAN, przydatny w zakresie praktyki klinicznej</p>
<p>ECTRIMS EAN 2018 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegóły str. 112 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca leczenia farmakologicznego chorych ze stwardnieniem rozsianym.</u></p> <p>U pacjentów z wtórnie postępującą aktywną postacią MS należy rozważyć leczenie IFN-1a (s.c.) lub IFN-1b, po przedyskutowaniu z pacjentem wątpliwości dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji tego leczenia (siła zaleceń: słaba)</p> <p>U pacjentów z wtórnie postępującą aktywną postacią MS należy rozważyć leczenie mitoksantronem po przedyskutowaniu z pacjentem skuteczności, a zwłaszcza bezpieczeństwa i tolerancji tego leczenia (siła zaleceń: słaba).</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p>Poziom dowodów naukowych opisano zgodnie ze standardami GRADE. Siłę rekomendacji określono na: silną (strong), słabą (weak) oraz konsensus ekspertów (consensus statement).</p>
<p>NICE 2014 (aktualizacja 2019) (Wielka Brytania)</p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów (Appendix B)</i></p>	<p><u>Leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych</u></p> <p>U ponad połowy pacjentów w ciągu 1-2 dekad od wystąpienia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego rozwija się w przebiegającą bez rzutów postać wtórnie postępującą SM. Strategie immunomodulujące stosowane w rzutowo-remisyjnym SM nie są skuteczne w postaci wtórnie postępującej (na przykład interferon beta)*. Krytycznym i dotychczas niespełnionym wyzwaniem jest zatem znalezienie skutecznego i dobrze tolerowanego leczenia wtórnie postępującego MS.</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>
<p>ABN 2015 (Wielka Brytania)</p> <p><i>Konflikt interesów: (szczegóły związane z listą sponsorów ABN zawarto na str. 227 wytycznych)</i></p>	<p><u>Rekomendacja dotycząca zalecanego przepisywania DMD w stwardnieniu rozsianym.</u></p> <p>Leki modyfikujące przebieg choroby podzielono na dwie grupy pod względem ich skuteczności. Do kategorii pierwszej tj. leków o umiarkowanej skuteczności zaliczono: β-interferony (w tym pegylowany β-interferon), octan glatirameru, teryflunomid, fumaran dimetylu, fingolimod. Do kategorii drugiej – leków o wysokiej skuteczności zaliczono: alemtuzumab i natalizumab.</p> <p>Mitoksantron ma poważne działania niepożądane i nie wykazano, aby był skuteczniejszy względem nowych leków o wysokiej efektywności. W Wielkiej Brytanii nie jest zarejestrowany w leczeniu SM, ale jest ciągle stosowany, choć rzadko, na zasadzie off-label.</p> <p><u>Pierwotnie lub wtórnie postępująca postać SM</u></p> <p>Żadna z obecnie dostępnych terapii modyfikujących przebieg choroby nie jest rekomendowana w pierwotnie lub wtórnie postępującej postaci SM. Dla niektórych pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM przebiegającą z rzutami, u których rzuty choroby są główną przyczyną postępującej niepełnosprawności, leczenie modyfikujące przebieg choroby może przynieść korzyści.</p> <p>Siła zaleceń: nieokreślona</p>

* mimo takiego zapisu w wytycznych klinicznych NICE 2014 (aktualizacja 2019), w rekomendacji refundacyjnej NICE 2018 rekomendowane jest finansowanie jednego z interferonów beta – preparatu Extavia (patrz rozdz. 9).

AAN – American Academy of Neurology; **ABN** – Associations of British Neurology; **DMD** – leki modyfikujące przebieg choroby (z ang. *Disease Modifying Drugs*); **EAN** – European Academy of Neurology; **ECTRIMS** – European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis; **PTN** – Polskie Towarzystwo Neurologiczne.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
Pacjenci chorzy na wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego	Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Siponimod – pojedyncze przypadki, leczone głównie w badaniach klinicznych</i>
	Technologia najtańsza	-
	Technologia najskuteczniejsza	<i>Siponimod</i>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		<i>Siponimod – wysoki koszt leczenia, lek nie jest refundowany</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?		<i>Refundacja leków, tj. siponimod i betaferon</i>
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		<i>Lek iniekcyjny (konieczność iniekcji co II dzień) co może być problemem dla pacjentów z tzw. Fobią igły, a jednym z dz. Niepożądanych mogą być zmiany w miejscu wkłucia. Lek przeciwwskazany u chorych z ciężką depresją, niewydolnością wątroby, z zaburzeniami czynności tarczycy i z padaczką.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		<i>Nie widzę ryzyka nadużyć. Lek stosowany od prawie 20 lat w programie lekowym leczenia postaci rzutowo-remisyjnej SM (B.29). Lek bardzo dobrze znany neurologom, bardzo bezpieczny – niewielkie ryzyko ciężkich działań niepożądanych nawet przy wieloletnim stosowaniu. Lek aktualnie stosunkowo niedrogi (w porównaniu z nowszymi technologiami).</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		<i>Chorzy w początkowym stadium postaci wtórnie postępującej SM, mający jeszcze rzuty choroby (min. 1 rzut w ciągu ostatnich 2 lat) lub wykazujący progresję niepełnosprawności (wzrost punktacji EDSS o min. 1 pkt w ciągu ostatnich 2 lat),</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?		<i>Chorzy z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci SM nie wykazujący aktywności choroby (brak rzutów, brak progresji niepełnosprawności). Chorzy z rozpoznaniem wtórnie postępującej postaci SM, u których występują przeciwwskazania do stosowania Betaferonu wg ChPL.</i>
Proszę podać jakie dodatkowe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Betaferon mogą odnieść pacjenci w porównaniu ze stosowaniem aktualnie refundowanych produktów leczniczych.		<i>Aktualnie żadne produkty lecznicze nie są refundowane w tym wskazaniu.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. obecnie ze środków publicznych w Polsce leczenie stwardnienia rozsianego finansowane jest w dwóch programach lekowych:

- programie B.29 „Leczenie stwardnienia rozsianego”, obejmującym alemtuzumab, fumaran dimetylu, octan glatirameru, interferon beta-1a, interferon beta-1b, peginterferon beta-1a, teryflunomid;
- programie B.46 „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego”, obejmującym kladrybinę, fingolimod, natalizumab i okrelizumab.

Z danych NFZ (komunikat DGL NFZ z 20.03.2020 r.) wynika, iż w 2019 r. na finansowanie produktów leczniczych w programie lekowym B.29 przeznaczono niemal 304 mln zł, natomiast w programie lekowym B.46 – ponad 83 mln zł. Należy wskazać, że w ramach żadnego z programów nie finansuje się leczenia stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej.

Brak jest technologii medycznych finansowanych w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego w ramach wykazu leków refundowanych.

Mitoksantron może być rozliczany w trakcie hospitalizacji pacjentów z SM w ramach grupy JGP A36 Choroby demielinizacyjne (jako leczenie SM bez wykazania leku do dodatkowej refundacji). Jednakże nie jest zarejestrowany w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego i zdaniem eksperta klinicznego nie stanowi technologii alternatywnej dla interferonu-beta-1b (rozdz. 3.4.2, 3.6).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsze leczenie wspomagające (BSC) / placebo	<p>Jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji rozpatrywano leki rekomendowane przez obowiązujące wytyczne polskie i zagraniczne, leki najczęściej stosowane w praktyce klinicznej w Polsce oraz wskazane [redacted]. W wyborze potencjalnego komparatora uwzględniano również status refundacyjny leku oraz jego wskazanie rejestracyjne.</p> <p>Analizowana populacja docelowa stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS [redacted], dla której dostępność aktywnego, a jednocześnie skutecznego leczenia jest ograniczona, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej grupie chorych. Analizując istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, stwierdza się brak refundowanych opcji terapeutycznych w przedmiotowym wskazaniu, które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b. Z uwagi na powyższe, pacjenci zdefiniowani jako populacja docelowa, otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (BSC), [redacted] (...)</p> <p>Podsumowując, mając na uwadze zarejestrowane wskazanie, wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, popartą opinią ekspertów klinicznych, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych, ze względu na brak skutecznej refundowanej interwencji alternatywnej dla produktu leczniczego Betaferon, właściwym komparatorem w populacji docelowej jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/placebo.</p>	<p>Wybór głównego komparatora prawidłowy. Przy poprzedniej ocenie Agencji (raport AOTMiT-OT-4351-38/2015), wskazywano, że komparatorem może być także mitoksantron, jednakże aktualnie nie został on wskazany jako technologia alternatywna przez eksperta. Według Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii – prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej „mitoksantron nie może być uznany za alternatywna terapię, bo (...) w ChPL mitoksantron jest wskazany tylko w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej”. Nie mniej należy zwrócić uwagę, że mitoksantron pojawia się w wytycznych klinicznych (rozdz. 3.4.1) i może być zrefundowany w ramach grupy JGP A36 Choroby demielinizacyjne (rozdz. 3.5).</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej rekombinowanego interferonu beta-1b (Betaferon) podawanego podskórnie co drugi dzień w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. best supportive care, BSC) /placebo (PL) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego

W przypadku braku danych dla ściśle sprecyzowanej populacji docelowej pacjentów, kryteria rozszerzono do populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) przebiegającą z rzutami*,	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. pacjenci < 18 r.ż., z RRMS, PPMS, CIS)	-
Interwencja	Betaferon (rekombinowany interferon beta-1b, 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$) podawany w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień. Dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. 160 $\mu\text{g}/\text{m}^2$)	-
Komparatory	Najlepsze leczenie wspomagające/Placebo (BSC/PL)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresja niepełnosprawności: <ul style="list-style-type: none"> ○ czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), ○ potwierdzona progresja niepełnosprawności, ○ czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS≥7); ○ progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; ○ punkty w skali EDSS; ▪ Aktywność rzutowa: <ul style="list-style-type: none"> ○ ARR – roczny wskaźnik rzutów, ○ czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ○ umiarkowane lub ciężkie rzuty, ○ nie wystąpienie rzutu; ▪ Zmiany w obrazie MRI: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmniejszenie/zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI, ○ nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmocnianym gadolinem; ▪ Odpowiedź na leczenie; ▪ Jakość życia (SIP, MSQLI); <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utrata pacjentów z badania / leczenia, ▪ Zgony, ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane, ▪ Zdarzenia niepożądane, ▪ Ocena stanu psychicznego pacjenta (w skalach BDI, MADRS) <p>Parametry laboratoryjne i życiowe.</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku)	-
Typ badań	<p><u>Analiza główna:</u> badania randomizowane RCT**;</p> <p><u>Przegląd badań wtórnych:</u> opublikowane przeglądy systematyczne.</p>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^{^^}; <p>Publikacja w języku polskim lub angielskim.</p>	Inne	-

SPMS – wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; RRMS – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego; PPMS – pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego; CIS – klinicznie izolowany zespół; EDSS – rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go; ARR – roczny wskaźnik rzutów; MRI – obrazowanie magnetycznym rezonansem; BDI – skala depresji Becka; MADRS – skala depresji Montgomery Asberg; SIP (ang. *Sickness Impact Profile*); MSQLI (ang. *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory*); RCT – badanie z randomizacją i grupą kontrolną

[^] W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów, włączano również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana tj. populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez);

** W ramach uzupełnienia danych dotyczących włączonych badań RCT dla populacji docelowej włączano również analizy post-hoc;

^{^^} W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Ponadto, brano pod uwagę możliwość uzupełnienia wyników analizy na podstawie nieopublikowanych danych nadesłanych przez Firmę Zlecającą (AKL rozdz. 1.3)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane

ne Library. Jako datę wyszukiwania podano 27-28.02.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.07.2020. W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako główne dowody naukowe włączono dwie randomizowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 oraz NA SPMS 2004) z grupami równoległymi, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Zidentyfikowano również badanie stanowiące fazę przedłużoną, typu open-label badania EU-SPMS (Kuhle 2016), oceniające skuteczność kliniczną interferonu beta-1b w 10-letnim okresie obserwacji u pacjentów z SPMS.

Powyższe dowody naukowe zostały przedstawione w niniejszym raporcie.

Ponadto w AKL wnioskodawcy przedstawiono 5 przeglądów systematycznych (Rae-Grant 2018, Melendez-Torres 2017, Filippini 2013, La Mantia 2012/2013, Nikfar 2010), a w ramach oceny efektywności praktycznej – dodatkowe dane dla interferonu beta-1b pochodzące z badań obserwacyjnych, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego: Barcotean 2018/2019 oraz Rio 2007. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zaprezentowano także dane pochodzące z dwóch badań nierandomizowanych: Li 2014 (NCT00370071) oraz La Mantia 2006.

Szczegółowy opis odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdz. 2 AKL wnioskodawcy, badań obserwacyjnych – w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy, badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa – w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane interwencje	Punkty końcowe
EU-SPMS 1998 (II A) <u>Źródło finansowa</u> Schering AG, Berlin	RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT). Randomizacja centralna w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: INFB-1b (vs PL, przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts) ze ściśle ograniczonym dostępem do kodu, zgodnie z protokołem badania. Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>) względem pacjenta i oceniających lekarzy; również badacze i sponsorzy badania byli zaślepieni odnośnie wyników przez okres trwania badania	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci ambulatoryjni z klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS (definiowaną jako następujący po okresie RRMS okres pogorszenia niezależny od rzutów, utrzymujący się przez co najmniej 6 m-cy); - Wiek pacjentów: od 18 – 55 r.ż.; - Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie; - Stwierdzone w wywiadzie ≥ 2 rzuty lub wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem; - Brak rzutu lub pogorszenia neurologicznego związanego z rzutem w ciągu co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania. <u>Kryteria włączenia:</u> -Jakakolwiek inna postać MS (nie SPMS);	INFB-1b (n 360) vs PL(n 358) INFB-1b -250 μ g tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu co drugi dzień*, PL -1 ml placebo co drugi dzień** Sposób podania: wstrzyknięcia podskórne Okres leczenia: Co najmniej 2 lata (do 3 lat); Średnia: 901 dni (INFB-1b) 892 dni (PL)	<u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u> -Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 3 miesiące. <u>Drugorzędowe (skuteczność):</u> -Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (używanie wózka inwalidzkiego, czas do wystąpienia niepełnosprawności wymagającej używania wózka inwalidzkiego, potwierdzona progresja, punkty EDSS); -Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane interwencje	Punkty końcowe
	<p><u>&Hipoteza:</u> Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad PLC w ocenie skuteczności. Wieć próby wyznaczono na 355 pts w jednej grupie, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, a różnica 12,5% pomiędzy grupami miała być odnotowana przy użyciu 2-stronnego testu log-rank na poziomie $\alpha=0,029$ z mocą statystyczną 80% (analiza interim); oszacowanie to uwzględniało oczekiwaną 20% utratę pacjentów z badania. Badanie przerwane wcześniej (po tym jak wszyscy pts ukończyli 2 rok badania) z uwagi na wykazaną skuteczność.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Jakakolwiek inna choroba, która mogłaby lepiej niż MS tłumaczyć objawy chorego; -Jakakolwiek inna niepełnosprawność mogąca zaburzać ocenę kliniczną i MRI; -Cięża lub karmienie piersią; -Warunki medyczne, psychiczne lub inne naruszające zdolność pacjenta do wydania pisemnej zgody do przestrzegania protokołu badania lub do ukończenia badania; -Nadużycie alkoholu lub narkotyków w ciągu 90 dni poprzedzających okres skryningowy; -Niekontrolowana klinicznie istotna choroba serca; -Klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub szp ku kostnego; -Wcześniejsze leczenie z użyciem leków immunosupresyjnych/immunomodulujących odbywające się poza zdefiniowanym terminem -Nietolerancja paracetamolu lub niesteroidowego leczenia przeciwpalnego; -Skłonności samobójcze w wywiadzie lub myśli samobójcze na podstawie oceny MADRS <p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 718 pts: 360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL. Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 26 pts (7,2%) z grupy INFB-1b i 31 pts z grupy PL (8,7%).</p>		<p>(roczny wskaźnik rzutów (ARR), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu);</p> <ul style="list-style-type: none"> -Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna objętość zmian T2, nowe aktywne zmiany); -Jakość życia (SIP, GEMS)&; -Hospitalizacje (odsetek hospitalizowanych, liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta); -Terapia sterydowa związana z MS (odsetki pacjentów leczonych); -Odpowiedź na leczenie&&; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Zgony; -Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia); -Przerwanie badania(ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji Zdarzenia niepożądane; -Ocena stanu psychicznego pacjenta (MADRS); - Parametry laboratoryjne i życiowe
<p>NA-SPMS 2004 (II A) <u>Źródło finansowania:</u> Berlex Laboratories, Montville NJ</p>	<p>RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT). Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: INFB-1b (8 milionów IU) vs INFB-1b (5 milionów IU)1 vs PL przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts). Schemat randomizacji wygenerowany przez Biostatistics and Data Management Group of Berlex Laboratories z użyciem programu SAS. Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>) względem pacjenta i oceniających lekarzy, a także badaczy i sponsorów</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacjenci z klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS trwającą przez co najmniej 2 lata; -Historia ≥ 1 rzutu w wyn ku którego nastąpiła progresja choroby/pogorszenie utrzymujące się przez co najmniej 6 m-cy; -Wiek pacjentów: od 18 – 65 r.ż.; -Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie; -Stwierdzony w wywiadzie wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ punkta w przypadku pacjentów z wyjściowym EDSS 6,5 pkt) w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania; <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <p>Terapia systemowa z użyciem kortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego w okresie 60 dni przed wizytą skryningową;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wcześniejsze leczenie z użyciem interferonu beta, przeciwciała 	<p>INFB-1b (n 317) vs PL(n 308)</p> <p>INFB-1b 250 μg tj. 8 milionów IUw 1 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień[^]</p> <p>PL 1 ml placebo co drugi dzień^{^^}</p> <p>Sposób podania: wstrzyknięcia podskórne</p> <p>Okres leczenia: Do 3 lat; Średnia: 998 dni (INFB-1b), 1003 dni (PL)</p>	<p><u>Pierwszorządowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy. <p><u>Drugo-/trzecio-rzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (potwierdzona progresja, punkty EDSS); -Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (ARR, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu, łagodne rzuty, liczba dni spędzonych na rzutach/pacjenta, średni

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane interwencje	Punkty końcowe
	<p>&Hipoteza:Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiające wykazanie wyższości INFB-1b nad PL w ocenie skuteczności.</p> <p>Wiek próby wyznaczono na 300 pts w jednej grupie, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL oraz 35% w grupach aktywnych będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, Oszacowanie to uwzględniało oczekiwaną 10% utratę pacjentów z badaniai było realizowane przy użyciu 2-stronnego testu log-rank na poziomie $\alpha=0,05$ z mocą statystyczną 95% (7 analiz interim). Badanie przerwane wcześniej z uwagi na wykazanie braku zmiany wyników dla głównego punktu końcowego przy kontynuacji próby</p>	<p>monoklonalnego, kladrybiny, lub całkowitego naświetlaniawęzłów chłonnych;</p> <p>-Zastosowanie leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego, octanu glatirameru lub innego badanego leku w okresie 6 m-cy przed wizytą skryningową.</p>		<p>czas trwania rzutu/pacjenta, liczba rzutów/pacjenta);</p> <p>-Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna powierzchnia zmian T2, nowe aktywne zmiany);</p> <p>-Jakość życia (MSQLI);</p> <p>-Ocena neuropsychologiczna (Rao Brief Repeatable Battery);</p> <p>-ESS (Environmental Status Scale);</p> <p>-Hospitalizacje (liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta, odsetki pacjentów na oddziale intensywnej terapii);</p> <p>-Terapia sterydowa związana z MS (odsetki pacjentów leczonych, liczba terapii/pacjenta);</p> <p>-Terapia przeciwdepresyjna</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>-Zgony;</p> <p>-Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby);</p> <p>-Przerwania badania(ogółem);</p> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane;</p> <p>-Zdarzenia niepożądane;</p> <p>-Ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, odsetek nowych pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne);</p> <p>-Parametry laboratoryjne i życiowe</p>

Źródło: raport AOTMIT-OT-4351-38/2015

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 5 i 6 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zgodnie z oceną wnioskodawcy badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 cechują się niskim ryzykiem błędu we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *Obie zidentyfikowane próby kliniczne: europejska (EU-SPMS 1998) i północno-amerykańska (NA-SPMS 2004), były zaprojektowane na populację nieco szerszą w porównaniu do*

A więc dane te zostały uwzględnione w analizie głównej skuteczności interferonu beta-1b w porównaniu z placebo.

W związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”,

2. W badaniu EU-SPMS 1998 nie podano danych dotyczących średniej dawki INFB-1b jednakże biorąc pod uwagę charakter badania należy uznać, iż dawkowanie interferonem beta-1b było zgodne z tym wskazanym w ChPL, tj. pacjenci przyjmowali co drugi dzień 250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu, przy czym w początkowym okresie dawka była mniejsza i stopniowo wzrastała aż do ww. Dodatkowo, w żadnym badaniu nie przedstawiono zmian w zakresie dawkowania leczenia podstawowego wśród pacjentów w czasie trwania badania.
3. We włączonych do analizy badaniach wyniki podano dla okresu obserwacji wynoszącego do 3 lat.
4. Włączone do przeglądu badania zezwalały na zastosowanie leczenia towarzyszącego: niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol (EU-SPMS 1998) oraz ibuprofen (NA-SPMS 2004) w celu zminimalizowania wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W czasie zaostrzenia choroby (aktywność rzutowa) stosowano standaryzowane objawowe leczenie steroidami (1g metyloprednizolonu podawanego dożylnie przez 3-5 dni). W próbie europejskiej podczas trwania badania pacjenci mogli podjąć maksymalnie trzy leczenia steroidami w ciągu roku. Leczenie rzutów w badaniu NA-SPMS 2004 było zachowane w tajemnicy przed lekarzem prowadzącym.

Zastosowanie leków dodatkowych może prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania wyników eksperymentu. Z uwagi na fakt, iż dodatkowe leczenie było przyjmowane w obu porównywanych grupach terapeutycznych a objawowe leczenie steroidami było zachowane w tajemnicy przed lekarzem oceniającym, ww. ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników oraz nie powoduje prze- lub niedoszacowania uzyskanych efektów terapeutycznych w obrębie porównywanych interwencji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Docelowa populacja wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu Betaferon jest , obejmującą dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą, przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego (

Ponieważ niemożliwe było odnalezienie prób klinicznych oceniających leczenie interferonem beta-1b w tak , autorzy niniejszego przeglądu systematycznego włączyli do analizy głównej badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, prowadzone w nieco szerszej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez),

2. Analizując przedstawione w niniejszej analizie wyniki włączonych badań (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) należy mieć na uwadze następujące zastrzeżenia:
 - Autorzy niniejszego raportu podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników obu włączonych badań (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym zbieżnym okresie obserwacji, należy jednak mieć na uwadze niewielkie różnice kliniczne w zakresie badanych populacji pomiędzy tymi dwoma eksperymentami; w badaniu europejskim włączono pacjentów z mniejszym stopniem zaawansowania choroby (oszacowanym na podstawie czasu jej trwania, obecnej na wyjściu aktywności rzutowej) w porównaniu do badania amerykańskiego, o czym również świadczą odsetek , odpowiednio dla badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004;

- Powyższe rozbieżności były konsekwencją niewielkich różnic w kryteriach włączenia pacjentów do tych prób klinicznych: do badania EU-SPMS 2004 włączano pacjentów z ≥ 2 rzutami lub wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania, a do próby NA-SPMS 2004 włączano pacjentów ze wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania;
- Niewielkie rozbieżności wystąpiły również w odniesieniu do definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności (wzrost punktów w skali EDSS), która w badaniu europejskim musiała się utrzymywać przez co najmniej 3 miesiące, a w badaniu amerykańskim przez co najmniej 6 miesięcy (i nie mniej niż przez 70 dni w obu badaniach);
- W obu badaniach reguła ITT była zachowana w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących analizy bezpieczeństwa, natomiast w analizie skuteczności w ocenie wszystkich punktów poza oczywistą analizowaną [redacted] (choć istotne jest, iż przedstawiono dodatkowo wyniki dla tego punktu końcowego dla populacji ogółem spełniającej regułę ITT) oraz z wyjątkiem punktów końcowych w zakresie zmian w obrazach MRI i oceny jakości życia pacjentów;
- Podsumowując, stwierdzono homogeniczność metodologiczną obu badań włączonych do analizy (w obu próbach podobna metoda randomizacji, podwójne zaślepienie, zaprojektowane w metodyce superiority umożliwiające wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie punktu końcowego dotyczącego oceny progresji choroby) i niewielkie rozbieżności kliniczne (stadium zaawansowania choroby), pomimo których podjęto próbę przeprowadzenia statystycznej agregacji danych, jako zalecanej metody przedstawienia wyników;

- Z uwagi na niekompletne dane w zakresie istotności statystycznej w ocenie parametrów dotyczących rocznej oceny MRI w badaniu NA-SPMS 2004 (brak konkretnej wartości p) niemożliwe było obliczenie przedziału ufności dla różnicy średniej zmiany pomiędzy dwoma grupami.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej dla interferonu beta-1b (Betaferon®) [redacted]

[redacted] Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania INFB-1b był zgodny z założeniami analizy. Porównanie efektywności klinicznej ocenianej interwencji dokonano w oparciu o wybrany i umotywowany w analizie problemu decyzyjnego komparator (najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/PL). Czas leczenia oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

(...) Stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej stanowi chorobę przewlekłą o charakterze postępującym, w której podstawowym celem terapii nie jest prewencja śmierci a opóźnienie progresji niepełnosprawności. Zgodnie z wytycznymi EMA, a także [redacted], analiza kliniczna interferonu beta-1b stosowanego w leczeniu SPMS powinna opierać się na ocenie punktów końcowych związanych z: progresją choroby (...), rzutami choroby (...), obrazowaniem rezonansem magnetycznym (...), oceną stopnia dyscypliny terapeutycznej (compliance, adherence), jakością życia związaną ze zdrowiem (HR-QoL) (...) Zatem przeżycie całkowite nie jest adekwatnym punktem końcowym, który powinien być rozpatrywany w niniejszej analizie skuteczności klinicznej, zwłaszcza w ocenianym 3-letnim okresie obserwacji.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Brak porównania z aktywnym komparatorem.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 13. Wyniki skuteczności w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 – ocena jakości życia

Punkt końcowy	Badanie	OB	IFN-beta-1b		PBO		MD (95%CI)	
			N	wartość	N	wartość		
Punkty SIP *	ogółem	EU-SPMS 1998	3 lata	346	średnia początkowa: 15,9 (9,2)	339	średnia początkowa: 16,1 (8,8)	-1,40
				339	średnia zmiana: 0,4 (8,7)	332	średnia zmiana: 1,8 (9,2)	(-2,76; -0,04)
				346	średnia początkowa: 18,5 (11,2)	339	średnia początkowa: 18,7 (10,9)	-2,00
				339	średnia zmiana: 1,9 (11,1)	332	średnia zmiana: 3,9 (12,2)	(-3,77; -0,23)
				346	średnia początkowa: 12,2 (11,4)	339	średnia początkowa: 12,0 (11,4)	-1,20
				339	średnia zmiana: -0,8 (9,8)	332	średnia zmiana: 0,4 (10,1)	(-2,71; 0,31)
MSQLI ** – średnia zmiana	NA-SPMS 2004	3 lata	310	0,50 (0,29)	304	0,25 (0,33)	0,25 (-0,61; 1,11)	

* kwestionariusz SIP (ang. Sickness Impact Profile). Narzędzie SIP służy do indywidualnej oceny przez pacjenta wpływu postępu choroby na życie codzienne chorego (wskaźniki zachowania). Kwestionariusz składa się z 136 pozycji zgrupowanych w 12 podskalach funkcjonowania, z których 3 dotyczą fizycznej sfery (lokomocja (ambulation), przemieszczanie się (mobility), higiena ciała i poruszanie się (body care and movement), 4 sfery psychospołecznej (interakcje społeczne (social interaction), komunikowanie się (communication), funkcje poznawcze (alertness), emocje (emotional behavior)), a pozostałe 5 niezależnych kategorii (sen i wypoczynek (sleep and rest), jedzenie (eating), praca (work), prowadzenie gospodarstwa domowego (home management), rekreacja i czas wolny (recreation and pastimes)). Zakres punktów wahał się od 0 do 100 punktów, gdzie 0 oznaczało najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji). Wyniki przedstawiono jako liczby punktów ogółem (z wszystkich podskal) oraz osobno dla sfery fizycznej i osobno dla sfery psychospołecznej. Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę w podgrupach pacjentów, u których wystąpiła/niewystąpiła potwierdzona progresja niepełnosprawności, definiowana jako wzrost liczby punktów o co najmniej 1 w skali EDSS (0,5 punkta w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6-6,5 punktu) potwierdzone w odstępie co najmniej 70 dni. (AKL rozdz. 4.6.5.1)

** MSQLI (ang. MS Quality of Life Inventory). MSQLI składa się z następujących 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i zawierających łącznie 138 pozycji: Health Status Questionnaire (SF-36) – 36 pozycji (0-100 punktów); Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) – 21 pozycji (0-84 punktów); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.); MOS Pain Effects Scale (PES) – 6 pozycji (6-30 pkt.); Sexual Satisfaction Scale (SSS) – 5 pozycji (4-24 pkt.); Bladder Control Scale (BLCS) – 4 pozycje (0-22 pkt.); Bowel Control Scale (BWCS) – 5 pozycji (0-26 pkt.); Impact of Visual Impairment Scale (IVIS) – 5 pozycji (0 – 15 pkt.); Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) – 20 pozycji (0-80 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.); Mental Health Inventory (MHI) – 18 pozycji (0-100 pkt.); (5 pozycji w wersji skróconej); MOS Modified Social Support Survey (MSSS) – 18 pozycji (0-100 pkt.) (5 pozycji w wersji skróconej; 5-25 pkt). Wyższe wartości punktów oznaczają gorszą jakość życia. (AKL rozdz. 4.6.5.2)

U pacjentów z SPMS dla porównania IFN-beta-1b vs placebo w badaniu EU-SPMS 1998 zaobserwowano istotną statystycznie na korzyść IFN-beta-1 różnicę w jakości życia określanej za pomocą skali SIP, natomiast w badaniu NA-SPMS 2004 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia wg skali MSQLI.

Tabela 14. Wyniki skuteczności w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 – punkty końcowe związane z wystąpieniem rzutu choroby

Punkt końcowy	Badanie	OB	IFN-beta-1b		PBO		MD (95%CI)	p	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT
			N	wartość	N	wartość					
ARR (95%CI)	EU-SPMS 1998	3 lata	360	0,44	358	0,64	-0,20 (-0,31; -0,09)	0,0002	-	-	-
	NA-SPMS 2004	3 lata	317	0,16	308	0,28	-0,12 (-0,21; -0,03)	0,009	-	-	-
	Metaanaliza						WMD= -0,15 (-0,22; -0,09)	<0,0001	-	-	-
	EU-SPMS 1998	1. rok	360	0,57	358	0,82	-0,25 (-0,44; -0,06)	0,0095	-	-	-
		2. rok	360	0,35	358	0,47	-0,12 (-0,22; -0,02)	0,0201	-	-	-
	3. rok	360	0,24	358	0,35	-0,11 (-0,26; 0,04)	0,1624	-	-	-	
RF, n (%)	EU-SPMS 1998	3 lata	360	166 (46,1)	358	134 (37,4)	-	-	1,43 (1,06; 1,93)	-	-
	NA-SPMS 2004	3 lata	317	226 (71)	308	192 (62)	-	-	1,50 (1,07; 2,10)	-	-
	Metaanaliza						-	-	1,46 (1,17; 1,83)	1,18 (1,07; 1,30)	12 (8; 28)
TFR, dni (mediana)	EU-SPMS 1998	3 lata	360	644	358	403	-	0,0030	-	-	-
	NA-SPMS 2004	3 lata	317	1051	308	487	-	0,010	-	-	-
Ciężkie lub umiarkowane rzuty, n(%)	EU-SPMS 1998	3 lata	360	157 (43,6)	358	190 (53,1)	-	-	0,68 (0,51; 0,92)	-	-
	NA-SPMS 2004	3 lata	317	66 (21)	308	91 (30)	-	-	0,63 (0,44; 0,80)	-	-
	Metaanaliza						-	-	0,66 (0,53; 0,83)	0,78 (0,68; 0,90)	11 (8; 25)

ARR – roczny wskaźnik rzutów (ang. *annualized relapse rate*); RF – pacjenci z brakiem rzutu choroby (ang. *relapse free*); TFR – czas do pierwszego rzutu choroby (ang. *time to first relapse*)

U pacjentów z SPMS dla porównania IFN-beta-1b vs placebo w badaniach EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 zaobserwowano istotną statystycznie na korzyść IFN-beta-1 różnice w zakresie punktów końcowych związanych z wystąpieniem rzutu choroby (z wyjątkiem ARR w 3. roku w badaniu EU-SPMS 1998).

Tabela 15. Wyniki skuteczności w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 – punkty końcowe związane z progresją niepełnosprawności

Punkt końcowy	Populacja	Badanie	OB	IFN-beta-1b		PBO		MD	HR (95%CI)	p	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT	
				N	wartość	N	wartość							
Potwierdzona progresja niepełnosprawności	ITT	EU-SPMS 1998	3 lata	360	140 (38,9)	358	178 (49,8)	-	0,70 (0,56; 0,87)	0,0016	0,64 (0,48; 0,87)	-	-	
		NA-SPMS 2004	3 lata	317	101 (32)	308	105 (34)	-	0,93 (0,71; 1,22)	0,606	0,90 (0,65; 1,26)	-	-	
		Metaanaliza								-	0,79 (0,66; 0,93)	0,0052	0,75 (0,60; 0,93)	0,84 (0,73; 0,96)
	[redacted]	3 lata	EU-SPMS 1998	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	-	-	-
			NA-SPMS 2004	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	-	-	-
			Metaanaliza								-	[redacted]	[redacted]	-
	[redacted]	3 lata	EU-SPMS 1998	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	-	-	-
			NA-SPMS 2004	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	-	-	-
			Metaanaliza								-	[redacted]	[redacted]	-
Progresja niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS≥7)	wystąpienie	ITT	EU-SPMS 1998	3 lata	360	60 (16,7)	358	88 (24,6)	-	-	-	0,61 (0,43; 0,89)	0,68 (0,51; 0,91)	13 (8; 50)
		brak	ITT	EU-SPMS 1998	1. rok	360	0,96	358	0,90	-	-	-	-	-
	2. rok				360	0,89	358	0,81	-	-	-	-	-	
	3. rok				360	0,77	358	0,66	-	-	-	-	-	
Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS względem baseline	ITT	EU-SPMS 1998	3 lata	360	0,47	358	0,60	-0,13 (-0,25; 0,01)	-	0,0299	-	-	-	
		NA-SPMS 2004	3 lata	317	0,53	308	0,62	-0,09 (-0,46; 0,28)	-	0,634	-	-	-	
		Metaanaliza								WMD = -0,13 (-0,24; -0,01)	-	-	-	-

(Dane zaczerpnięte z analizy post-hoc zaczerpnięte z publikacji Kappos 2004)

U pacjentów z SPMS dla porównania IFN-beta-1b vs placebo w badaniu EU-SPMS 1998 zaobserwowano istotną statystycznie na korzyść IFN-beta-1 różnicę w zakresie punktów końcowych związanych z progresją niepełnosprawności. W badaniu NA-SPMS 2004 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie poza subpopulacją [redacted], w której to zaobserwowano różnicę na korzyść IFN-beta-1 w zakresie punktu końcowego potwierdzona progresja niepełnosprawności.

Tabela 16. Wyniki skuteczności w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 – punkty końcowe związane ze zmianami w obrazie MRI

Punkt końcowy	Badanie	OB	IFN-beta-1b		PBO		MD (95%CI)	p	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT	
			N	wartość	N	wartość						
Średnia zmiana TLV względem baseline [cm ³]	bezwzględna	EU-SPMS 1998	1. rok	346	-1,22 (4,19)	344	1,31 (4,82)	-2,53 (-3,20; -1,86)	-	-	-	-
			2. rok	346	-1,53 (5,99)	344	2,30 (7,58)	-3,83 (-4,85; -2,81)	-	-	-	-
			3. rok	346	-0,61 (7,32)	344	4,26 (8,97)	-4,87 (-6,09; -3,65)	-	-	-	-
			ostat. wizyta	346	-0,73 (6,99)	344	4,16 (8,94)	-4,89(-6,09; -3,69)	-	-	-	-
	procentowa	EU-SPMS 1998	1. rok	346	-3,71 (17,12)	344	3,60 (14,31)	-7,31 (-9,66; -4,96)	-	-	-	-
			2. rok	346	-4,77 (24,97)	344	7,77 (23,31)	-12,54 (-16,14; -8,94)	-	-	-	-
			3. rok	346	-1,61 (25,75)	344	16,01 (32,68)	-17,62 (-22,01; -13,23)	-	-	-	-
			ostat. wizyta	346	-2,14 (24,57)	344	15,37 (31,30)	-17,51 (-21,71; -13,31)	-	-	-	-
Zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem baseline [cm ²]	bezwzględna	EU-SPMS 1998	3 lata	317	średnia: 1,07 mediana: 0,04	308	średnia: 6,37 mediana: 2,34	-	<0,001	-	-	-
	procentowa	EU-SPMS 1998	3 lata	317	średnia: 5,6 mediana: 0,4	308	średnia: 15,9 mediana: 10,9	-	<0,001	-	-	-
Kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian względem baseline	EU-SPMS 1998	3. rok	350	średnia (SD): 3,77 (7,47) mediana:	345	średnia (SD): 8,82 (11,3) mediana:	-5,05 (-6,48; -3,62)	<0,001	-	-	-	

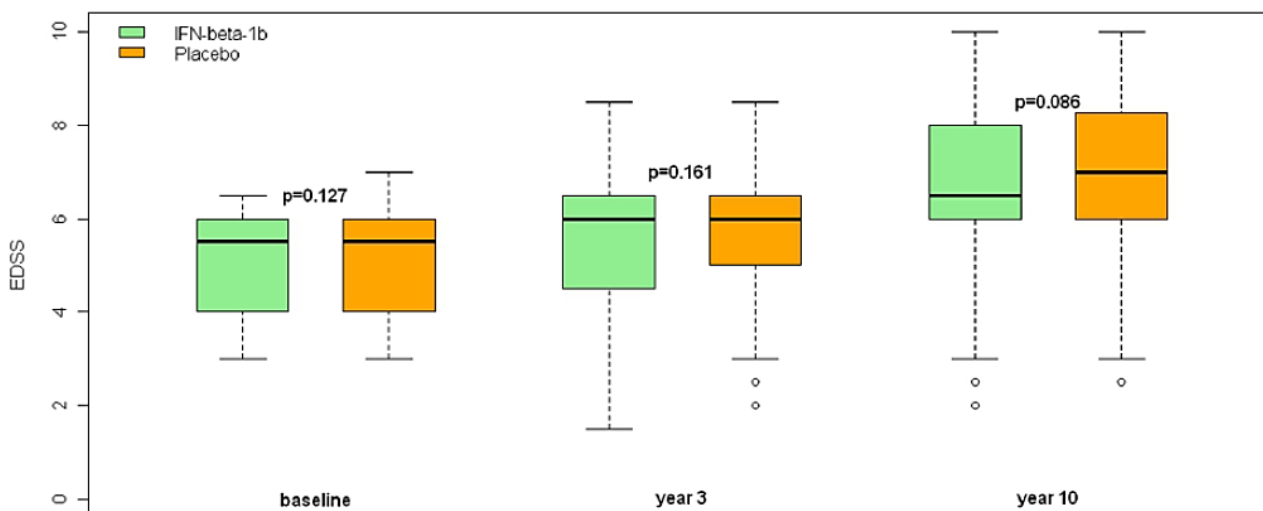
TLV – objętości zmian demielinizacyjnych

U pacjentów z SPMS dla porównania IFN-beta-1b vs placebo w badaniu EU-SPMS 1998 zaobserwowano istotną statystycznie na korzyść IFN-beta-1 różnicę w zakresie punktów końcowych związanych ze zmianami w obrazie MRI.

Tabela 17. Wyniki fazy przedłużonej do badania EU-SPMS – 10 lat obserwacji

Cecha populacji/parametr		Włączeni do fazy przedłużonej	
Liczebność populacji, N		362 *	
EDSS [pkt], mediana		7,0 (6,0 – 8,0)	
Pacjenci poruszający się na wózku (EDSS 7,0-8,0), n* (%)		113 (31,2)	
Pacjenci przykuci do łóżka (EDSS 8,5-9,5), n* (%)		51 (14,1)	
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n* (%)		24 (6,6)	
Zmiana EDSS [pkt], mediana		2,5 (1,0-3,5)	
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS zmniejszyła się o ≥ 1 pkt, n* (%)		19 (5,2)	
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS pozostała stabilna (zmniejszyła się o 0,5 pkt, nie zmieniła się lub zwiększyła się o 0,5 pkt), n* (%)		43 (11,9)	
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS zwiększyła się o 1,0-1,5 pkt, n* (%)		63 (17,4)	
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS zwiększyła się o 2,0-2,5 pkt, n* (%)		98 (27,1)	
Pacjenci, u których liczba punktów EDSS zwiększyła się o ≥ 3 pkt, n* (%)		139 (38,4)	
Pacjenci otrzymujący leczenie, n* (%)	INFB-1b	120 (33)	
	Mitoksantron	13 (4)	
	Brak leczenia immunomodulującego	160 (44)	
Czas ekspozycji na leczenie immunomodulujące [^] , mediana		65,2%	
Wyniki z uwzględnieniem pierwotnej alokacji pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy otrzymującej INFB-1b	Pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo	Wartość p
Liczebność populacji, n (%)	186 (51)	176 (49)	-
EDSS [pkt], mediana	6,5 (6,0-8,0)	7,0 (6,5-8,25)	0,086 / 0.13**
Zmiana EDSS [pkt], mediana	2,5 (1,0-3,5)	2,5 (1,0-3,5)	0,17
Czas ekspozycji na leczenie immunomodulujące [^] , mediana	79,3%	52,5%	<0,0001

* Wg AKL wnioskodawcy: W badaniu brały udział 23 ośrodki, które zrekrutowały łącznie 484 pacjentów (67% pacjentów biorących udział w fazie RCT), spośród których wyniki przedstawiono dla 362 pacjentów (tj. pacjenci włączeni do długoterminowego okresu obserwacji - LTFU), z czego 186 pacjentów (51%) było pierwotnie zrandomizowanych do grupy INF-beta-1b, a 176 pacjentów (49%) – do grupy placebo. Oceny klinicznej pacjentów dokonywano, co 6 i 12 miesięcy. Przedstawione wyniki dotyczyły zmiany EDSS, statusu klinicznego (choroba stabilna lub nawrót), zmiany leczenia.



Rysunek 1. EDSS wyjściowe, po 3 latach obserwacji i po 10 latach obserwacji (Źródło: Kuhle 2016, wg AKL wnioskodawcy rozdz. 5.1.1.)

W fazie przedłużonej badania EU-SPMS nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany punktacji EDSS pomiędzy grupami INFB-1b i placebo, według pierwotnej alokacji pacjentów:

- wyjściowo - INFB-1b: 5,5 (4,0-6,0) vs PL: 5,5 (4,0); p=0,127,
- w roku 3. - INFB-1b: 6,0 (4,5-6,5) vs PL: 6,0 (5,0 – 6,5); p=0,161,
- w roku 10. - INFB-1b: 6,5 (6,0-8,0) vs PL: 7,0 (6,5-8,25); p=0,086 (trend na korzyść pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy INFB-1b, który jednak nie utrzymał się po wykluczeniu z analizy 24 pacjentów, u których nastąpił zgon).

Skuteczność praktyczna

Według AKL Wnioskodawcy (rozdz. 9.3): *Wyniki badania Barcutean 2018/2019 odnoszące się do rocznego wskaźnika rzutów pozwalają wnioskować, że interferon beta-1b zmniejsza roczny wskaźnik rzutów choroby w grupie G2 (pacjenci z SPMS, EDSS \geq 4,0). Autorzy badania Barcutean 2019 wskazują, że INFB-1b, wykazując działanie przeczepalne, zmniejsza częstość rzutów i progresji niepełnosprawności, a tym samym opóźnia rozwój choroby. Istotne jest, aby rozpocząć leczenie INFB-1b tak wcześnie, jak to możliwe, najlepiej po ustaleniu diagnozy MS, co jest powszechnie zalecane w przypadku każdego innego rodzaju DMT.*

Wyniki badania obserwacyjnego Rio 2007 przeprowadzonego w okresie obserwacji do 7 lat potwierdzają skuteczność interferonu beta-1b w hamowaniu progresji SPMS oraz dodatkowo wskazują na zależność pomiędzy skutecznością leku a aktywnością rzutową pacjentów. Na podstawie tego badania u pacjentów z większą aktywnością rzutową INFB-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z \leq 1 rzutem w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 18. Zgony i przerwanie leczenia w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004

Punkt końcowy	Badanie	OB	IFN-beta-1b		PBO		OR (95% CI)	NNT	
			N	n (%)	N	n (%)			
Zgony	EU-SPMS 1998	3 lata	360	3 (0,8)	358	1 (0,3)	3,00 (0,31; 29,98)	-	
	NA-SPMS 2004	3 lata	317	4 (1,0)	308	1 (0,32)	3,92 (0,44; 35,3)	-	
	Metaanaliza						3,46 (0,72; 16,74)	-	
Przerwanie leczenia	ogółem	EU-SPMS 1998	3 lata	360	90 (25,0)	358	97 (27,1)	0,90 (0,64; 1,25)	-
		NA-SPMS 2004	3 lata	317	79 (24,92)	308	75 (24,35)	1,03 (0,72; 1,48)	-
		Metaanaliza						0,96 (0,75; 1,22)	-
	z powodu AEs	EU-SPMS 1998	3 lata	360	45 (12,5)	358	15 (4,2)	3,27 (1,79; 5,98)	-
		NA-SPMS 2004	3 lata	317	30 (9,0)	308	12 (4,0)	2,58 (1,29; 5,13)	-
		Metaanaliza						2,95 (1,88; 4,65)	15 (11; 25)
	z powodu braku skuteczności/ progresji choroby	EU-SPMS 1998	3 lata	360	23 (6,4)	358	44 (12,3)	0,49 (0,29; 0,83)	-
		NA-SPMS 2004	3 lata	317	15 (5,0)	308	28 (8,0)	0,50 (0,26; 0,95)	-
		Metaanaliza						0,49 (0,33; 0,74)	20 (13; 46)
Przerwanie badania	ogółem	EU-SPMS 1998	3 lata	360	26 (7,2)	358	31 (8,7)	0,82 (0,48; 1,41)	-
		NA-SPMS 2004	3 lata	317	44 (13,88)	308	32 (10,39)	1,39 (0,86; 2,26)	-
		Metaanaliza						1,10 (0,77; 1,58)	-
	z powodu AEs	EU-SPMS 1998	3 lata	360	5 (1,4)	358	4 (1,1)	1,25 (0,33; 4,68)	-
		NA-SPMS 2004	3 lata	317	bd	308	bd	-	-
	z powodu progresji choroby	EU-SPMS 1998	3 lata	360	5 (1,4)	358	10 (2,8)	0,49 (0,17; 1,45)	-
NA-SPMS 2004	3 lata	317	bd	308	bd	-	-		

U pacjentów z SPMS dla porównania IFN-beta-1b vs placebo w badaniach EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zgony, przerwanie leczenia ogółem, przerwanie badania ogółem, przerwanie badanie z powodu AEs (wyniki podane tylko w badaniu EU-SPMS 1998), przerwanie badanie z powodu progresji choroby (wyniki podane tylko w badaniu EU-SPMS 1998). W badaniach zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu AEs, natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności/ progresji choroby.

Tabela 19. Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004

Punkt końcowy	Badanie	OB	IFN-beta-1b		PBO		OR (95% CI)	NNT
			N	n (%)	N	n (%)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	NA-SPMS 2004	3 lata	317	86* (27)	308	86* (28)	0,96 (0,68; 1,37)	-
Astenia/Miastenia			631 [^]	74* (11,7)	308	34* (10,9)	1,07 (0,70; 1,65)	-
Gorączka			631 [^]	23* (3,6)	308	11* (3,5)	1,02 (0,49; 2,12)	-
Infekcja dróg moczowych			631 [^]	16* (2,6)	308	10* (3,3)	0,78 (0,35; 1,73)	-
Hipertonia (wzmoczone napięcie)			631 [^]	16* (2,6)	308	8* (2,7)	0,98 (0,41; 2,31)	-
Zaburzenia chodu			631 [^]	15* (2,3)	308	8* (2,5)	0,91 (0,38; 2,18)	-
Brak koordynacji			631 [^]	10* (1,6)	308	8* (2,5)	0,60 (0,24; 1,55)	-
Zapalenie płuc			631 [^]	16* (2,6)	308	6* (1,9)	1,31 (0,51; 3,38)	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych;

#dane zaczerpnięte z raportu FDA (Unger 2000)

[^]łączna liczba pacjentów w obu grupach interferonu beta-1b (1grupa z nieadekwatną dawką)

U pacjentów z SPMS dla porównania IFN-beta-1b vs placebo w badaniu NA-SPMS 2004 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. W badaniu EU-SPMS 1998 nie podano informacji dotyczących częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ponadto według AKL wnioskodawcy (rozdz. 4.7): *Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak (...): depresja oceniana z użyciem skal BDI i MADRS, (...) ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha, a także w nieprawidłowym poziomie enzymów wątrobowych 3. stopnia toksyczności. Żadne z występujących zgonów, czy ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były związane z zastosowaną terapią interferonem beta-1b.*

Wyniki dla populacji ITT, z zakresu bezpieczeństwa na korzyść placebo dla analizowanego porównania otrzymano dla: przerwania leczenia z powodu AEs oraz w ocenie zdarzeń niepożądanych, świadczące o wystąpieniu silnego lub bardzo silnego związku między interwencją a punktem końcowym dla wystąpienia: objawów grypopodobnych, dreszczy, gorączki, gorączki i dreszczy, stanów w miejscu wstrzyknięcia (reakcji, stanu zapalnego, martwicy i bólu), leukopenii, powiększenia węzłów chłonnych, nadciśnienia tętniczego, wysypki oraz podniesionego poziomu limfocytów 3. i 4. stopnia toksyczności w 3-letnim okresie obserwacji. Ponadto istotnie częściej w grupie INFB-1b w porównaniu do PL występowały: ból w klatce piersiowej, ból mięśni, hipertonia i ból głowy.

Szczegółowe dane liczbowe przedstawiono w rozdz. 4.7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 20. Wyniki bezpieczeństwa fazy przedłużonej do badania EU-SPMS – 10 lat obserwacji

Wyniki z uwzględnieniem pierwotnej alokacji pacjentów				
Cecha populacji/parametr		Pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy otrzymującej INFB-1b	Pacjenci pierwotnie zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo	Wartość p
Liczebność populacji, n (%)		186 (51)	176 (49)	-
Zgon, n	Z jakiegokolwiek przyczyny	11	13	0,57
	Związany z MS	6	7	-
	Niezwiązany z MS	2	2	-
	Przyczyna nieznaną	3	4	-
Pacjenci z EDSS ≥8 pkt lub u których nastąpił zgon, %		29	36,4	0,29

W fazie przedłużonej badania EU-SPMS nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów pomiędzy grupami INFB-1b i placebo, według pierwotnej alokacji pacjentów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Betaferon

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na początku leczenia często występują działania niepożądane, które zazwyczaj przemijają. Najczęściej obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) wynikający głównie z działania farmakologicznego produktu leczniczego i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały często po podaniu produktu Betaferon. Zaczernienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem Betaferon w dawce 250 mikrogramów (8,0 mln j.m.).

Na początku leczenia zaleca się zwykle stopniowe zwiększanie dawki w celu poprawy tolerancji produktu Betaferon (patrz punkt 4.2). Częstość występowania objawów grypopodobnych można także zmniejszyć dzięki podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć stosując automatyczny wstrzykiwacz.

Działania niepożądane występujące bardzo często, tj. $\geq 1/10$: bóle stawów.

FDA, EMA, URPL (AKL wnioskodawcy rozdz. 7.4).

Na stronie URPL zidentyfikowano zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych produktów leczniczych zawierających substancję czynną: interferon beta-1b, w którym wskazuje się, że na podstawie opublikowanych danych klinicznych i nieklinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych PRAC uznał, że nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem interferonów alfa i beta a rozwojem tętniczego nadciśnienia płucnego — rzadkiego, ale ciężkiego zdarzenia. Aktualna ChPL dla Betaferon zawiera zaktualizowane kwestie dotyczące wskazanego działania niepożądanego.

Na stronie EMA zidentyfikowano (...) plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) (...) - stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży (...).

Na stronie FDA nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych, innych niż ujęte w aktualnej ChPL Betaferon) dotyczących stosowania ocenianej interwencji w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest brak porównania z aktywnym komparatorem oraz fakt, że odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana. Jedyne wyniki skuteczności wyodrębnione dla populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. [redacted]

[redacted], odnoszą się do punktu końcowego potwierdzona progresja niepełnosprawności. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile w populacji ITT wyniki w zakresie wpływu ocenianej interwencji na punkty końcowe odnoszące się do progresji niepełnosprawności są niejednoznaczne, tj. występują różnice między badaniami EU-SPMS 1998 (różnice istotne statystycznie na korzyść interferonu beta-1b dla porównania z placebo) i NA-SPMS 2004 (brak istotności statystycznej dla porównania z placebo), to w subpopulacji zbliżonej do wnioskowanej, dla punktu końcowego potwierdzona progresja niepełnosprawności, w obu badaniach zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Niemniej jednak wynik dla tej subpopulacji dostępny jest tylko dla jednego punktu końcowego i tylko dla 3-letniego okresu obserwacji. W fazie przedłużonej badania EU-SPMS nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany punktacji EDSS pomiędzy grupami INFB-1b i placebo w roku 10. obserwacji, według pierwotnej alokacji pacjentów: INFB-1b: 6,5 (6,0-8,0) vs PL: 7,0 (6,5-8,25), $p=0,086$ (wyniki dostępne tylko dla szerszej populacji niż wnioskowana).

Profil bezpieczeństwa interferonu beta-1b wydaje się być akceptowalny.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było przeprowadzenie porównawczej analizy koszty-użyteczność (CUA) interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającą najlepszą dostępną opcję terapeutyczną w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) oraz analiza kosztów konsekwencji (CCA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z naturalnym przebiegiem choroby, podczas którego stosuje się najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), obejmujące leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe.

Perspektywa

Analizy CUA oraz CCA zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W modelu uwzględniono również perspektywę społeczną bazując na kosztach leczenia objawowego związanego ze stanem sprawności chorego.

Horyzont czasowy

W analizach CUA i CCA założono dożywni horyzont czasowy (57 lat), przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat.

Dyskontowanie

W analizach CUA i CCA przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy wykorzystaniu modelu Markowa opracowanym w programie Excel 2013. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Tappenden 2001 oraz Tappenden 2006.

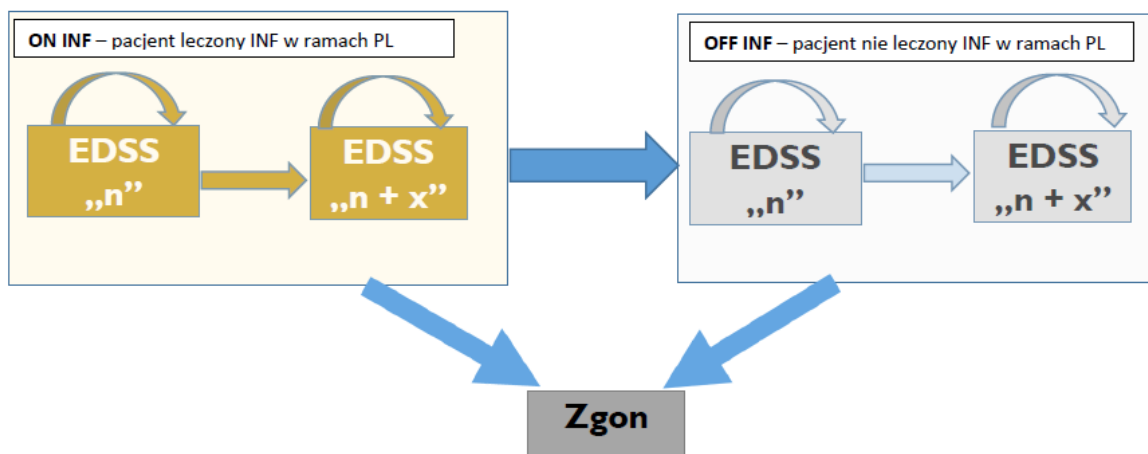
Model Markowa składa się z 15 stanów klinicznych, 14 stanów choroby odpowiada poziomom niewydolności ruchowej wyróżnionym w oparciu o Rozszerzoną Skalę Niewydolności Ruchowej Kurtzkiego (ang. *Kurtzke Expanded Disability Status Scale*, EDSS) i przyjmuje wartości od 3,0 do 9,5 EDSS. Ostatni stan jest stanem terminalnym i oznacza zgon. Długość cyklu modelu Markowa wynosi 1 rok. Pacjenci rozpoczynają terapię interferonem beta-1b w stanie

W każdym cyklu modelu może wystąpić:

- Kontynuacja bądź rezygnacja z terapii INFB-1b (z powodu wystąpienia działań niepożądanych, odmowy ze strony pacjenta lub braku skuteczności leczenia, która jest oceniana każdego roku, po upływie 12 miesięcy terapii),
- Rzut choroby bądź jego brak,
- Progresja choroby bądź brak pogorszenia stanu pacjenta,
- Zgon pacjenta.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Rycina 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy



W każdym cyklu w modelu pacjent objęty leczeniem interferonem beta-1b w ramach programu lekowego (**ON INF**) w danym stanie **EDSS „n”** może:

- pozostać w danym stanie **EDSS „n”** lub przejść do stanu wyższego **EDSS „n+0,5”** (dotyczy pacjentów w stanie początkowym **EDSS 3,0-5,5**) i pozostać w programie lekowym (**ON INF**) zgodnie z kryteriami kontynuacji terapii (patrz rozdział 2.3)
- pozostać w danym stanie **EDSS „n”** lub przejść do stanu wyższego **EDSS „n + x”** gdzie $n + 4,5 > n + x > n$ oraz „n + x” $\in \{3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0; 9,5\}$ i równocześnie zostać wyłączonym z terapii interferonem beta-1b w ramach programu lekowego zgodnie z kryteriami zawartymi w opisie programu (patrz rozdział 2.3) – wówczas pacjent zostaje objęty jedynie leczeniem objawowym (**OFF INF**)
- przejść do stanu terminalnego **Zgon**.

W oparciu o opracowanie CADTH 2013 założono, że pacjent znajdujący się w danym stanie **EDSS „n”** w trakcie jednego roku może przejść maksymalnie do stanu **EDSS „n + 4,0”**. Natomiast prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS oparto na danych przedstawionych w publikacji Tappenden 2001.

Podstawowe założenia modelu zostały szczegółowo przedstawione w AE wnioskodawcy, rozdz. 1.2.2.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 1.3 analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz zostały zestawione w tabeli 27. w rozdziale 1.5. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 2 badania RCT EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004, w których porównano skuteczność kliniczną interferonu beta-1b z placebo (szczegóły rozdział 4). Dwa podstawowe punkty końcowe w analizowanych badaniach dotyczyły czasu do wystąpienia progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz roczny wskaźnik rzutów (ang. *annual relapse rate*, ARR).

W modelu wnioskodawcy ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności oparto o wyniki metaanalizy przedstawionej w publikacji [redacted]

W analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto, że średni roczny wskaźnik rzutów (ARR) zostanie zmniejszony o 30% (RR=0,7), na podstawie badania EU-SPMS 1998. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy uwzględniono wyniki badania NA-SPMS 2004, gdzie odnotowano 43% zmniejszenie ARR względem placebo (RR=0,57).

Założono brak zmian w skuteczności klinicznej leku Betaferon w czasie.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów (AE wnioskodawcy: rozdz. 1.3.4):

- Koszt interferonu beta-1b (produktu Betaferon);
- Koszt leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS (w szczególności koszty z perspektywy społecznej);
- Koszty monitorowania i diagnostyki pacjentów leczonych w ramach proponowanego programu lekowego;
- Koszty leczenie rzutów choroby.

Koszty leczenia działań niepożądanych nie zostały uwzględnione w modelu, ze względu na to, że większość z nich została określona jako łagodne i nie wymagające interwencji medycznej (ewentualnie wymagające pewnej modyfikacji w zakresie prowadzonej terapii, jak obniżenie dawki INFB-1b bądź czasowe wycofanie leku) (AE wnioskodawcy, s. 26).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 21. Koszty preparatu Betaferon (interferon beta-1b)

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Tabela 22. Koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]	Źródło
Koszty monitorowania i kwalifikacji do programu – ryczałt roczny		1 671,00		Zarządzenie Nr 160/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2019 r., Informator o umowach NFZ.
Koszty leczenia rzutów choroby – koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych		3 900,00		Zarządzenia Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 27 czerwca 2019 r., Informator o umowach NFZ.
Koszty leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS	3,0 – 3,5	8 058	9 605	Selmaj 2017 (wartości zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla leku Ocrevus nr w BIP: 157/2018)
	4,0 – 4,5	11 207	11 616	
	5,0 – 5,5	11 728	12 956	
	6,0 – 6,5	10 782	11 505	
	7,0 – 7,5	7 208	7 596	
	8,0 – 8,5	6 816	8 936	
	9,0 – 9,5	12 129	14 967	

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawcy wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Selmaj 2017, w której badano zmianę w jakości życia w polskiej populacji wśród 411 pacjentów z MS (64% z RRMS, 15% SPMS oraz 18% z PPMS). *Brakujące wartości użyteczności dla stanów „połówkowych” EDSS $n + 0,5$ oszacowano, jako średnia wartość użyteczności dla stanów EDSS n oraz EDSS $n + 1,0$. W analizie uwzględniono spadek użyteczności związany z rzutem choroby.*

W oparciu o publikację Orme 2007 stwierdzono, że największy wpływ na wartość użyteczności mają głównie stopień niepełnosprawności chorego (oceniany w skali EDSS), postać choroby oraz wystąpienie rzutu choroby. W badaniu nie wykazano wpływu zastosowanego leczenia immunomodulującego na obniżenie wartości użyteczności. W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono zatem spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w AE wnioskodawcy s. 36), jednak możliwy negatywny wpływ leczenia uwzględniono w analizie wrażliwości.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Populacja	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS												
	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
Wartości użyteczności[^]													
SPMS – INFB-1b	0,732	0,744	0,755	0,711	0,667	0,665	0,664	0,664	–*	–*	–*	–*	–*
SPMS – BSC	0,730	0,742	0,753	0,709	0,665	0,664	0,663	0,662	0,613	0,468	0,324	0,175	0,027

[^] Wartości użyteczności zostały określone w oparciu o publikację Selmaj 2017 przy uwzględnieniu obniżenia wartości użyteczności związanych z rzutem choroby. Spadek wartości użyteczności związany z pojedynczym rzutem choroby przyjęto na poziomie 0,009 zgodnie z analizą Dworakowska 2014. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS został oparty na danych klinicznych (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 1.3.3.2).

* [Redacted]

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Dyskontowanie uwzględniono w obu analizach CUA oraz CCA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CCA

Wnioskodawca w ramach AE przedstawił dodatkowo zestawienie kosztów i efektów technologii wnioskowanej oraz alternatywnej w przeliczeni na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego analizy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Zestawienie kosztów dla porównania INFB-1b vs BSC (z uwzględnieniem RSS)					
Zestawienie kosztów dla porównania INFB-1b vs BSC (bez uwzględnienia RSS)					
Koszty całkowite [PLN]	305 558,21	148 330,39	157 227,83	100,00%	100,00%
Koszt diagnostyki i monitorowania terapii INFB-1b w ramach programu lekowego [PLN]		0			
Koszt leczenia rzutów [PLN]		20 911,35			
Koszt leczenia objawowego [PLN]		127 419,04			
Kategoria wyniku zdrowotnego					
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	6,6596	5,7242	0,9354	-	-

CUA

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego

			bez RSS	
			Betaferon	BSC
			305 558,21	148 330,39
			157 227,83	
			6,6596	5,7242
			168 081,86	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Betaferonu w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania INFB-1b vs BSC wyniósł [redacted].

W wariantcie bez RSS ICUR wyniósł 168 081,86 zł/QALY i znajduje się powyżej ww. progu opłacalności.

natomiast w wariantcie bez RSS – 167 031,82 zł/QALY.

Współczynniki ICUR z perspektywy społecznej wyniosły odpowiednio oraz 104 899,45 zł/QALY w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem refundowanego komparatora w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Nie istnieje również cena progowa z perspektywy NFZ.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Przeprowadzono łącznie 23 scenariusze (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 1.7.2-3).

Analiza jednokierunkowa

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność uzyskanych wyników zarówno z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS, spośród 23 scenariuszy przyjęcie . Zakres zmienności wyników wyniósł od , przy uwzględnieniu RSS współczynnik ICUR przyjmował wartości w perspektywie płatnika publicznego oraz . Natomiast w perspektywie społecznej odnotowano , współczynnik ICUR z RSS wyniósł .

Największy wpływ na wzrost ICUR w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie oraz uwzględnienie

Analiza probabilistyczna

Zgodnie z przeprowadzoną probabilistyczną analizą wrażliwości, stosowanie leku Betaferon w miejsce BSC w wariantcie z RSS jest

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	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	Wybór głównego komparatora prawidłowy. Przy poprzedniej ocenie Agencji (raport AOTMiT-OT-4351-38/2015), wskazywano, że komparatorem może być także mitoksantron, jednakże aktualnie nie został on wskazany jako technologia alternatywna przez eksperta. Według Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie neurologii – prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej „mitoksantron nie może być uznany za alternatywna terapię, bo (...) w ChPL mitoksantron jest wskazany tylko w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej”. Nie mniej należy zwrócić uwagę, że mitoksantron pojawia się w wytycznych klinicznych (rozdz. 3.4.1) i może być zrefundowany w grupie JGP A36 Choroby demielinizacyjne (rozdz. 3.5). Jednak ze względu na to iż jest on rozliczany łącznie z innymi świadczeniami w ramach JGP A36, nie możliwe było oszacowanie liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących mitoksantron oraz kosztu ponoszonego w tej grupie pacjentów. Należy też zaznaczyć, że wnioskodawca oceniając koszt rzutu choroby uwzględnił koszty ponoszone w ramach grupy A36, zatem brak uwzględnienia kosztów związanych z możliwym stosowaniem mitoksantronu nie powinno w sposób znaczący wpłynąć na wyniki analizy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca dodatkowo przedstawił analizę CCA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego dla choroby przewlekłej jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Należy jednak zaznaczyć, że: 1) brak jest danych dotyczących skuteczności leczenia w tak długim okresie czasu. Dane wejściowe do modelu oparto na wynkach 3-letnich badań EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004. Ekstrapolacja krótkookresowych danych dotyczących skuteczności i przyjęte założenie o stałej skuteczności klinicznej leczenia w okresie dożywotniego horyzontu czasowego (57 lat) jest obciążone dużą niepewnością. Przytoczone przez wnioskodawcę badanie Barcutean 2018, obejmuje niewielką liczbę pacjentów z SPMS tj. 17, zatem wnioskowanie o niezmienności skuteczności leku w czasie w oparciu o ww. publikację jest ograniczone. Pomimo, że leczenie INFB-1b prowadzono przez dłuższy, około 13-letni okres czasu. 2) W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dotyczące pacjentów z SPMS (<i>Forbes 1999, Kobelt 2000, Kobelt 2002 oraz Touchette 2003</i>), jednak w żadnej z nich nie uwzględniono dożywotniego horyzontu czasowego. 3) Ankietowana przez Agencję Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska prawdopodobny średni czas trwania leczenia betaferonem w ramach proponowanego programu lekowego oceniała jako 5-7 lat.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę jednokierunkową, w tym wartości skrajnych (łącznie 23 scenariusze), a także probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 1.9)

1. Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest niezmiennosc skuteczności leku w czasie (tzn. przyjęto, że skuteczność interferonu beta-1b jest stała w czasie). Bazując na danych z badań włączonych do analizy klinicznej [48] można wywnioskować, iż w zakresie ograniczenia progresji ocenianej w skali EDSS efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym: m.in. badanie Bărcuțean 2018 [18] w którym to pacjenci z SPMS leczeni interferonem beta-1b przez średnio 13,29 lat doświadczyli znaczącego ograniczenia rozwoju niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS (patrz rozdział 1.2.3).

stąd z dużym prawdopodobieństwem grupa pacjentów kontynuująca leczenie INFB-1b uzyska najlepszy z możliwych efekt terapeutyczny.

Komentarz analityka Agencji:

Należy zaznaczyć, że dane wejściowe do modelu oparto na wynikach 3-letnich badań EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004. Ekstrapolacja krótkookresowych danych dotyczących skuteczności na okres 57-letni jest obciążona dużą niepewnością. Przytoczone przez wnioskodawcę badanie Barcutean 2018 mimo, że leczenie INFB-1b prowadzono przez dłuższy, około 13-letni okres czasu, obejmuje 17 pacjentów z SPMS, zatem wnioskowanie o niezmienności skuteczności leku w czasie jest ograniczone. Ponadto w fazie przedłużonej badania EU-SPMS, będącego jednym z głównych badań AKL wnioskodawcy, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany punktacji EDSS pomiędzy grupami INFB-1b i placebo w roku 10. obserwacji, według pierwotnej alokacji pacjentów (rozdz. 4.2.1.1 AWA).

2. Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub odmowy kontynuacji terapii nie zależy od stanu zdrowia pacjenta.
3. Podobnie jak autorzy opracowania Tran 2013 [23], w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b. Bazując na wynikach pracy Orme 2007 [62] wpływ na wartość użyteczności ma w głównej mierze stopień niepełnosprawności chorego (oceniany w skali EDSS), postać choroby (pacjenci z SPMS mają nieznacznie niższy wskaźnik użyteczności) oraz wystąpienie rzutu choroby. Nie wykazano wpływu stosowania leczenia immunomodulującego (m.in. interferonem beta-1b) na obniżenie wartości użyteczności [62]. Dodatkowo zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [66] większość działań niepożądanych wystąpiła w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii (w kolejnych miesiącach leczenia częstość występowanie działań niepożądanych stopniowo zmniejszała się).

W związku z powyższym grupa pacjentów, którzy kontynuują terapię immunologiczną rozpoczętą w ramach programu dla RRMS nie powinna odczuwać zauważalnego obniżenia jakości życia związanego z terapią INFB-1b. Ponadto w ramach dodatkowych kalkulacji możliwych do przeprowadzenia w modelu CUA uwzględnienie spadku użyteczności na poziomie 0,05 u 30% pacjentów leczonych INFB-1b (bazując na danych przedstawionych w pracy Tappenden 2001 [74]) w każdym roku prowadzonej terapii (w pracy Prosser 2004 [65]) spadek

użyteczności dotyczył tylko pierwszych 6 miesięcy terapii), nie zmienia wniosków niniejszej analizy ([redacted] – patrz wariant 24 analizy wrażliwości w rozdziale 1.7.2).

4. Ponadto w ramach analizy podstawowej rozpatrzono współczynnik compliance na poziomie 95% (patrz rozdział 1.3.5.4), wskazujący na praktycznie pełne stosowanie się do zaleceń lekarskich (zmniejszone przyjęcie dawek leków mogło wynikać głównie z zapomnienia ze strony pacjenta bądź też konieczności tymczasowego odstawienia leku zgodnie ze wskazaniem lekarskim [24]). W praktyce może się okazać, iż tylko pacjenci odnoszący korzyści [redacted] przyjmują niemal wszystkie przewidziane dawki leku (95%). Natomiast z dużym prawdopodobieństwem część chorych, u których w danym roku wystąpiła wyraźna progresja ([redacted]), bądź też poważne działania niepożądane może zdecydować się na czasowe albo stałe odstawienie leku, wówczas stopień zużycia INFB-1b w danym roku w tej grupie pacjentów może być bardzo niski. Wykorzystany w ramach analizy wrażliwości współczynnik compliance na poziomie 86% [1] wydaje się być wiarygodnym wskaźnikiem obrazującym stopień średniego zużycia leku na pacjenta (tzn. pacjenci odnoszący korzyść z terapii przyjmują praktycznie wszystkie dawki leku, natomiast pacjenci z wyraźną progresją w trakcie danego roku leczenia stopniowo rezygnują z przyjmowania leku, tym samym zmniejszają stopień: średniego zużycia leku w danym roku / pacjenta). Na podstawie powyższych informacji konserwatywne przyjęcie w analizie podstawowej współczynnika compliance na poziomie 95% potencjalnie przeszacowuje koszty ponoszone na zakup produktu Betaferon i tym samym przeszacowuje koszty po stronie interwencji.

Dodatkowe ograniczenia:

1. Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie 57-letniego (dożywotniego) horyzontu czasowego, poniżej w punktach przedstawiono krótkie uzasadnienie.
 - Dane wejściowe do modelu oparto na wynikach 3-letnich badań EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004. Ekstrapolacja danych na znacznie dłuższy horyzont czasowy może wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników. Przytoczone przez wnioskodawcę badanie Barcutean 2018, dotyczy pacjentów u których leczenie INFB-1b prowadzono przez dłuższy, około 13-letni okres czasu, jednak obejmując niewielką liczbę pacjentów z SPMS tj. 17, zatem wnioskowanie o niezmienności skuteczności leku w czasie w oparciu o ww. publikację jest ograniczone.
 - W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dotyczące pacjentów z SPMS, jednak w żadnej z nich nie uwzględniono dożywotniego horyzontu czasowego.
 - Ankietowana przez Agencję Konsultant Wojewódzka w dziedzinie neurologii prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska prawdopodobny średni czas trwania leczenia betaferonem w ramach proponowanego programu lekowego oceniała jako 5-7 lat.
2. Jako dodatkowe ograniczenie analizy uznano pominięcie mitoksatronu jako ewentualnej technologii alternatywnej (rozd. 3.6), co jednak nie ma znaczącego wpływu na koszty (patrz komentarz w Tabeli 26).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 1.9)

1. W pierwotnej analizie ekonomicznej INAR 2015 [58] wartości użyteczności w modelu określono na podstawie raportu Dworakowska 2014 [26] (bazującym na danych bezpośrednio z opracowania Orme 2007 [62]), jednakże w ramach niniejszej aktualizacji zgodnie z sugestią AOTMiT [6] w analizie podstawowej zastosowano wartości użyteczności dla populacji polskiej z badania Selmaj 2017 [69] jako najbardziej optymalne dla warunków niniejszej analizy. Należy zauważyć, iż wykorzystanie norm brytyjskich i (lub) wartości z alternatywnych publikacji (Orme 2007 [62] i Dworakowska 2014 [26]) nie zmienia wnioskowania (patrz wyniki analizy wrażliwości w rozdziale 1.7.2 – zmiana w zakresie zyskanych QALY dla interwencji i komparatora, bez znaczącego wpływu na wartość inkrementalną QALY).
2. Analogicznie, jak w analizach Tran 2013 [23] oraz Tappenden 2006 [75], w celu modelowania progresji choroby ocenianej w skali EDSS posłużono się danymi z bazy London Ontario zamieszczonymi w pracy Tappenden 2001 [74]. Pomimo braku adekwatnych danych dla populacji polskich pacjentów z SPMS oparcie się na wspomnianej pracy stanowi główny atut rozważanego modelu (dane z bazy London Ontario są bardzo często wykorzystywane w analizach CUA dotyczących stwardnienia rozsianego).
3. Koszt leczenia rzutu oszacowano z uwzględnieniem wyceny grupy JGP A36 „Choroby demienilizacyjne”. Nie uwzględniono potencjalnie wyższych kosztów związanych z dłuższą trwającą hospitalizacją. Równocześnie w modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji kosztu leczenia rzutu, w szczególności przyjęcie wartości 0,00 PLN nie wpływa na wnioskowanie (wzrost wartości ICUR o 1,13%).

4. W celu oszacowania kosztów leczenia objawowego w zależności od stanu sprawności pacjenta ocenianej w skali EDSS posłużono się najbardziej aktualnymi danymi z publikacji Selmaj 2017 [69] w której przedstawiono koszty stanów zdrowia w warunkach polskich. Analitycy Agencji zaakceptowali przyjęcie kosztów z ww. badania w analizach ekonomicznej dla leku Ocrevus [6], Lemtrada [5] oraz Mavenclad [4].
5. Zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [66] jednym z głównych powodów rezygnacji z kontynuacji terapii interferonem beta-1b był brak skuteczności prowadzonego leczenia, stąd wydaje się wysoce prawdopodobne przeszacowanie kosztów terapii INFB-1b (patrz rozdział 1.3.4.1) oraz kosztów monitorowania i diagnostyki (patrz rozdział 1.3.4.3), wykorzystanych w ramach analizy podstawowej. W analizie wrażliwości sprawdzono wpływ uwzględnienia korekty połowy cyklu na wyniki: efektem zastosowania korekty jest zauważalne ograniczenie kosztów po stronie interwencji i tym samym zmniejszeniem wartości współczynnika ICUR o 6,55%.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (AE wnioskodawcy: rozdz. 1.10).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych dotyczących stosowania interferonu beta-1b w populacji pacjentów z SPMS – odnaleziono 4 analizy dotyczące pacjentów z SPMS (Forbes 1999 [31], Kobelt 2000 [41], Kobelt 2002 [42] oraz Touchette 2003 [77]). Należy zauważyć, iż w powyższych analizach nie uwzględniono dożywoźnego horyzontu czasowego, zaś rozpatrzona populacja pacjentów z SPMS

(AE wnioskodawcy: rozdz. 1.10).

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją w rozpatrywanej zgodnie z zapisami programu lekowego

(AE wnioskodawcy: rozdz. 1.10).

Równocześnie w ramach aktualizacji analizy klinicznej zidentyfikowano badanie Bărcuțean 2018 [18] w którym to pacjenci z SPMS leczeni interferonem beta-1b przez średnio 13,29 lat doświadczyli znaczącego ograniczenia rozwoju niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS:

- Średnia wartość wyjściowa 3,76 ($\pm 1,66$) w okresie leczenia wzrosła tylko do 5,94 ($\pm 0,84$),
- W przypadku uwzględnienia w modelu CUA w ramieniu interferonu beta-1b rozkładu wyjściowego pacjentów na poziomie 50% EDSS 3.5 oraz 50% EDSS 4.0, zmiana z początkowej wartości 3,75 EDSS w okresie 13,29 lat dochodzi do rozwoju niepełnosprawności w grupie chorych leczonych interferonem beta-1b do poziomu 5,65 EDSS.

Wyniki modelowania są zbieżne z wynikami badania Bărcuțean 2018 [18] co potwierdza prawidłowość przyjętych założeń, zwłaszcza w zakresie utrzymywania efektu w czasie (w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie efekt utrzymuje się przez ponad 13 lat).

Wskazane przez wnioskodawcę badanie Barcutean 2018 obejmują niewielką liczbę pacjentów z SPMS tj. 17, zatem wnioskowanie o prawidłowości przyjętych założeń na podstawie zbieżności wartości EDSS otrzymanych w modelu oraz w powyższym badaniu jest ograniczone. Warto też zaznaczyć, że na ostateczną zmianę niepełnosprawności w skali EDSS w modelu wnioskodawcy oprócz założonej skuteczności klinicznej, wpływ mają również parametry wejściowe dotyczące charakterystyki populacji np. wiek czy założone prawdopodobieństwo

przejsć pomiędzy stopniami zaawansowania choroby. Zatem otrzymane zbliżone wartości mogą być związane z szeregiem czynników i nie wynikać głównie z niezmienności skuteczności leku w czasie.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę konsekwencji kosztów, w której porównano stosowanie produktu leczniczego Betaferon z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Betaferonu w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR w wariantcie z RSS wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy. [redacted] Wnioskodawca przeprowadził analizę również z perspektywy wspólnej. [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił analizę jednokierunkową, w tym analizę wartości skrajnych oraz analizę probabilistyczną. [redacted] zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS. Zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted], przy uwzględnieniu RSS współczynnik ICUR przyjmował wartości [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted]. Natomiast w perspektywie społecznej odnotowano [redacted], współczynnik ICUR z RSS wyniósł [redacted].

Największy wpływ na wzrost ICUR w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie [redacted] oraz uwzględnienie [redacted]

Zgodnie z przeprowadzoną probabilistyczną analizą wrażliwości, stosowanie leku Betaferon w miejsce BSC w wariantcie z RSS jest [redacted]

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie 57-letniego dożywotniego horyzontu czasowego. Brak jest danych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianego leku w tak długim okresie czasu, ekstrapolacja danych na znacznie dłuższy horyzont czasowy może wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników.

Ponadto, w żadnej z odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących bezpośrednio pacjentów z SPMS nie uwzględniono dożywotniego horyzontu czasowego. Należy też zaznaczyć, że wskazany przez eksperta klinicznego prawdopodobny średni czas leczenia Betaferonem w ramach zaproponowanego programu lekowego wynosi 5-7 lat. Należy zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazano, że [redacted] powoduje [redacted]

6. 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.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na budżet (BIA, ang. budget impact analysis) wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym (lata 2021-2024).

Populacja

Populację docelową stanowią osoby dorosłe cierpiące na SPMS, które kwalifikują się do nowego programu lekowego za-proponowanego przez producenta.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Betaferon w rozważanej populacji docelowej chorych na SPMS w ramach proponowanego programu lekowego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Betaferon w rozważanej populacji docelowej chorych na SPMS w ramach proponowanego programu lekowego w [REDACTED].

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, charakterystyki wyjściowej pacjentów, efektywności leczenia, zużycia zasobów oraz tempa osiągania udziałów docelowych przez produkt leczniczy Betaferon. Przetestowano łącznie 21 alternatywnych scenariuszy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

AWB i AE wnioskodawcy zostały przeprowadzone w tym samym modelu – opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 5.1.1

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie [REDACTED]

Należy zaznaczyć, że po złożeniu analiz przez wnioskodawcę nastąpiła zmiana kryteriów włączenia do zaproponowanego programu lekowego:

Zatem aktualną liczebność populacji docelowej przedstawiono w punkcie I. poniższej tabeli.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 1.3.2)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.			
B.			
C.			
D.			
E.			
F.			
G.			
H.			
I.			
J.			
K.			

Dawkowanie

Wnioskodawca zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz zapisami proponowanego programu lekowego zakłada, że preparat Betaferon 250 µg/ml należy stosować co drugi dzień.

Koszty

W AWB wnioskodawcy, podobnie jak w AE (rozdz. 5.1.2), uwzględniono następujące koszty bezpośrednie (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 1.7):

- koszt produktu leczniczego Betaferon,
- koszty leczenia objawowego (zależne od stanu chorego ocenianego w skali EDSS),
- koszty monitorowania i kwalifikacji do programu,
- koszty leczenia rzutów.

Udziały w rynku

Wnioskodawca w oparciu

W tabeli poniżej przedstawiono udziały w rynku leku Betaferon oraz BSC w scenariuszu nowym, uzyskane w wyniku modelowania włączania pacjentów do PL (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 1.5).

Tabela 28. Udziały w rynku produktu leczniczego Betaferon oraz BSC w scenariuszu nowym

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Po złożeniu analiz przez wnioskodawcę nastąpiła zmiana kryteriów włączenia do zaproponowanego programu lekowego. Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet uwzględnił kryterium włączenia występujące w nieaktualnym projekcie PL, mianowicie:

Kryterium w zaakceptowanym przez Ministerstwo Zdrowia programie lekowym brzmi natomiast:

. W związku z tym, w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki uwzględniające zaistniałą zmianę. Do modelu wprowadzono liczebność populacji zgodną z oszacowaniami wnioskodawcy oraz aktualnymi kryteriami włączenia (patrz: Tabela 27 punkt I.).

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)	III rok (min.-maks.)	IV rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**				

**

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon,

W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka

w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]				Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Scenariusz istniejący								
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy								
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne								
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■

Po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej z perspektywy pacjenta nastąpi

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał czteroletni horyzont czasowy (obejmujący dwie pozytywne decyzje refundacyjne), ze względu
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Przy poprzedniej ocenie Agencji (raport AOTMiT-OT-4351-38/2015), wskazywano, że komparatorem może być także mitoksantron, nieuwzględniony w analizach wnioskodawcy, jednakże aktualnie nie został on wskazany jako technologia alternatywna przez eksperta (rozdz. 3.4.2, 3.6). Jednak ze względu na to iż jest on rozliczany łącznie z innymi świadczeniami w ramach JGP A36 Choroby demielinizacyjne, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów ze stwardnieniem rozsianym otrzymujących mitoksantron oraz kosztu ponoszonego w tej grupie pacjentów, zatem nie można oszacować wpływu refundacji ocenianej interwencji na stosowanie przez pacjentów mitoksantronu. Należy też zaznaczyć, że wnioskodawca oceniając koszt rzutu choroby uwzględnił koszty ponoszone w ramach grupy A36, zatem brak uwzględnienia kosztów związanych z możliwym stosowaniem mitoksantronu nie powinno w sposób znaczący wpłynąć na wyniki analizy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, charakterystyki wyjściowej pacjentów, efektywności leczenia, zużycia zasobów oraz tempa osiągnięcia udziałów docelowych przez produkt leczniczy Betaferon. Przetestowano łącznie 21 alternatywnych scenariuszy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

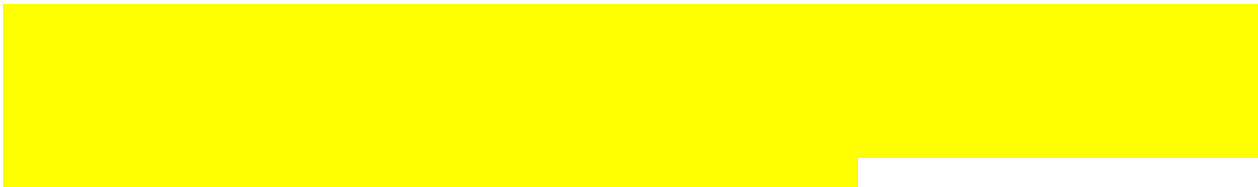
Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

1.



2.





Dodatkowe ograniczenia:

1. Jako dodatkowe ograniczenie analizy uznano pominięcie mitoksatronu jako ewentualnej technologii alternatywnej (rozdz. 3.6), co jednak nie ma znaczącego wpływu na koszty (patrz komentarz w Tabeli 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych). Przeprowadzono łącznie 21 scenariuszy (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1.2).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność uzyskanych wyników z perspektywy płatnika publicznego zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS, spośród 21 scenariuszy przyjęcie [redacted] względem scenariusza podstawowego. Zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] w poszczególnych latach horyzontu czasowego, natomiast sumaryczne wydatki w 4-letnim horyzoncie czasowym wyniosły [redacted] przy uwzględnieniu RSS oraz [redacted] bez RSS.

Największy [redacted] łącznych wydatków w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted] w wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Istotnie [redacted] sumarycznych wydatków z perspektywy NFZ odnotowano również w scenariuszu, [redacted] W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Najmniejszy [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu, [redacted] W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Po złożeniu analiz przez wnioskodawcę nastąpiła zmiana kryteriów włączenia do zaproponowanego programu lekowego. Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet uwzględnił kryterium włączenia występujące w nieaktualnym projekcie PL, mianowicie: [redacted]

[redacted] Kryterium w zaakceptowanym przez Ministerstwo Zdrowia programie lekowym brzmi natomiast: [redacted].

W związku z tym przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne uwzględniające wprowadzoną zmianę.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zarówno bez jak i z RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS [redacted] w kolejnych refundacji produktu leczniczego Betaferon. Natomiast w wariantcie z RSS [redacted] w kolejnych latach refundacji. Z perspektywy pacjenta [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność uzyskanych wyników z perspektywy płatnika publicznego zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS, spośród 21 scenariuszy przyjęcie [redacted] względem scenariusza podstawowego. Zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] w poszczególnym latach horyzontu czasowego, natomiast sumaryczne wydatki w 4-letnim horyzoncie czasowym wyniosły [redacted] przy uwzględnieniu RSS oraz [redacted] bez RSS.

Największy [redacted] łącznych wydatków w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted] w wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Istotnie [redacted] sumarycznych wydatków z perspektywy NFZ odnotowano również w scenariuszu, [redacted] W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Najmniejszy [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu, [redacted] W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Należy zaznaczyć, że oszacowania populacji zostały [redacted], zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej kryteria włączenia do wnioskowanego programu spełniałoby ok. 1-1,5 tys. pacjentów, z czego 50% (ok. 500-750 chorych z SPMS) zostanie włączona do programu wyniesie. [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca proponuje

[Redacted content]

Wyznaczone oszczędności

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska

- Uwaga do pkt 1 podpunkt 3 (kryteria kwalifikacji)

jest:

[Redacted]

uważam, że powinno być:

[Redacted]

- Uwaga do pkt 3.1 podpunkt 2 (kryteria wyłączenia)

Wartością wyłączającą nie może być wartość [Redacted] bo taka wartość jeszcze kwalifikuje do udziału w programie. Nie należy zakładać, że niepełnosprawność chorego włączonego do leczenia (np. z EDSS 6,5) musi się zmniejszyć.

Uważam, że powinno być min. EDSS 7, a chyba najsluszniejsza byłaby wartość 8, która świadczyłaby o istotnej progresji niepełnosprawności. Stosując lek nie możemy zakładać, że niepełnosprawność w ogóle nie ma prawa narastać, chcemy spowolnić narastanie niepełnosprawności. Wartość graniczna EDSS 8 została umieszczona jako kryterium wyłączenia w programie B.49 – leczenie postaci pierwotnie postępującej SM lekiem Ocrevus

- Przeciwwskazania do stosowania Betaferonu powinny być zgodne z ChPL

Uważam, że taki zapis w programie lekowym jest wystarczający, a jeżeli już wymienia się wartości graniczne, np. krwinek białych czy enzymów wątrobowych to powinny one wynikać z zapisu w ChPL – uwaga ta w szczególności dotyczy pkt 3.1. podpunkt 6 (zmiana parametrów krwi).

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b) we wskazaniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.06.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Interferon beta-1b* oraz *Betaferon*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje, jedną pozytywną HAS 2014 oraz jedną negatywną NICE 2018 odnoszące się do ocenianego wskazania tj. SPMS. W rekomendacji Agencji HAS z 2014 r., w której podtrzymano zalecenia z 2010 r., zwrócono uwagę na znaczącą korzyść kliniczną Betaferonu u pacjentów z MS, wskazując przy tym na brak wykazanej długoterminowej skuteczności leku. W 2018 r. Agencja NICE wydała rekomendację negatywną dla Betaferonu ze względu na to, że lek jest nieefektywny kosztowo. Warto jednak zwrócić uwagę, że lek biopodobny Extavia otrzymał rekomendację pozytywną i jest refundowany w ocenianym wskazaniu. Warunkiem refundacji jest zapewnienie leku zgodnie z instrumentem podziału ryzyka (ang. *patient access schemes*). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Wskazane przez wnioskodawcę rekomendacje refundacyjne (APD wnioskodawcy, rozdz. 3.2) PBAC 2007 oraz SMC 2007 nie odnoszą się do ocenianego wskazania. Negatywna rekomendacja PBAC 2007 dotyczyła zmiany kryteriów kwalifikacji do leczenia MS, co umożliwiłoby pacjentom zdiagnozowanym przy zastosowaniu kryteriów McDonald'a dostęp do refundowanej terapii. Natomiast, negatywna rekomendacja SMC 2007 dotyczyła Betaferonu we wskazaniu: leczenie pacjentów z pojedynczym incydem demielinizacji, z czynnym procesem zapalnym, w przypadku którego uzasadnione jest leczenie dożylnymi kortykosteroidami, gdy wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów istnieje wysokie ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego.

Tabela 32. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Betaferon

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2010, 2014 (Francja)	Wskazania zarejestrowane w tym: leczenie pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.	Rekomendacja pozytywna . Podtrzymano zalecenia HAS z 2010 r. Według Komisji lek Betaferon przynosi znaczącą korzyść kliniczną (fr. <i>Sevice Medical Rendu</i>) dla pacjentów z MS. Poprawa rzeczywistych korzyści klinicznych (fr. <i>Amélioration du service médical rendu</i>), stanowiąca wartość dodaną leku, jest umiarkowany (poziom III wg ASMR), z uwagi na brak wykazanej długoterminowej skuteczności leku Betaferon, której miarą jest ograniczenie niepełnosprawności. Poziom refundacji: 65%.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 (Anglia)	<ul style="list-style-type: none"> • Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego, przebiegająca z dwoma lub więcej rzutami w przeciągu ostatnich dwóch lat; • postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego przebiegająca z ciągłymi rzutami. 	<p>Betaferon jest nierekomendowany w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Współczynnik ICER dla Betaferonu przekracza próg opłacalności – jest wyższy niż 30 000 £/QALY. Komitet uznał, że w przypadku leczenia MS, Betaferon nie stanowi efektywnego kosztowo wykorzystania zasobów NHS.</p> <p>Interferon beta-1b (Extavia)* jest rekomendowany w leczeniu stwardnienia rozsianego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Wartość ICER dla interferonu beta-1b (Extavia) w porównaniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC) wyniosła poniżej 30 000 £ na każdy uzyskany QALY. Komitet doszedł do wniosku, że Extavia stanowi efektywne kosztowo wykorzystanie zasobów NHS dla pacjentów z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym lub wtórnie postępującym stwardnieniem rozsianym z ciągłymi rzutami.</p> <p>Warunkiem refundacji jest zapewnienie leku zgodnie z porozumieniem podziału ryzyka (ang. <i>patient access schemes</i>).</p>

HAS – Haute Autorité de Santé; NICE – National Institute for Health and Care Excellence.

* Jedyny lek rekomendowany w leczeniu SPMS.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bulgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Betaferon jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 8.04.2020, znak PLR.4600.1791.2019.13.PB (data wpływu do AOTMiT 8.04.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Betaferon, Interferon beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg , 15, mcg, kod EAN: 05909990619375

w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G35)”.

Wg ChPL produkt leczniczy Betaferon jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego (...);
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;
- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane (łac. sclerosis multiplex, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postacie choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

W przypadku postaci wtórnie postępującej (ang. secondary progressive MS, SPMS) po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65% osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą

Alternatywne technologie medyczne

Brak jest technologii medycznych finansowanych w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego w ramach wykazu leków refundowanych.

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu aktywnej wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego zalecają IFNb-1b i IFNb-1a s.c. oraz mitoksantron (PTN 2016, ECTRIMS EAN 2018) lub wskazują, że żadna z terapii nie ma udowodnionej skuteczności (ABN 2015, NICE 2014 – aktualizacja 2019). Ekspert jako aktualnie stosowaną technologię medyczną wskazał siponimod, zaznaczając jednak, że są *to pojedyncze przypadki, leczone głównie w badaniach klinicznych*.

W analizach wnioskodawcy jako komparator wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC) / placebo.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako główne dowody naukowe włączono dwie randomizowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 oraz NA SPMS 2004) z grupami równoległymi, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Zidentyfikowano również badanie stanowiące fazę przedłużoną, typu open-label badania EU-SPMS (Kuhle 2016), oceniające skuteczność kliniczną interferonu beta-1b w 10-letnim okresie obserwacji u pacjentów z SPMS.

Głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest brak porównania z aktywnym komparatorem oraz fakt, że odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana. Jedyne wyniki skuteczności wyodrębnione dla populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. [redacted]

[redacted], odnoszą się do punktu końcowego potwierdzona progresja niepełnosprawności. Należy jednak zwrócić uwagę, że o ile w populacji ITT wyniki w zakresie wpływu ocenianej interwencji na punkty końcowe odnoszące się do progresji niepełnosprawności są niejednoznaczne, tj. występują różnice między badaniami EU-SPMS 1998 (różnice istotne statystycznie

na korzyść interferonu beta-1b dla porównania z placebo) i NA-SPMS 2004 (brak istotności statystycznej dla porównania z placebo), to w subpopulacji zbliżonej do wnioskowanej, dla punktu końcowego potwierdzona progresja niepełnosprawności, w obu badaniach zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji (EU-SPMS 1998: HR=0,44 (0,26; 0,78), NA-SPMS 2004: HR=0,60 (0,37; 0,98). Niemniej jednak wynik dla tej subpopulacji dostępny jest tylko dla jednego punktu końcowego i tylko dla 3-letniego okresu obserwacji. W fazie przedłużonej badania EU-SPMS nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany punktacji EDSS pomiędzy grupami INFB-1b i placebo w roku 10. obserwacji, według pierwotnej alokacji pacjentów: INFB-1b: 6,5 (6,0-8,0) vs PL: 7,0 (6,5-8,25), p=0,086 (wyniki dostępne tylko dla szerszej populacji niż wnioskowana).

Analiza bezpieczeństwa

U pacjentów z SPMS dla porównania IFN-beta-1b vs placebo w badaniach EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zgony, przerwanie leczenia ogółem, przerwanie badania ogółem, przerwanie badanie z powodu AEs (wyniki podane tylko w badaniu EU-SPMS 1998), przerwanie badanie z powodu progresji choroby (wyniki podane tylko w badaniu EU-SPMS 1998). W badaniach zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu AEs, natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności/ progresji choroby.

W badaniu NA-SPMS 2004 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (w badaniu EU-SPMS 1998 nie podano informacji dotyczących częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę konsekwencji kosztów, w której porównano stosowanie produktu leczniczego Betaferon z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Betaferonu w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [redacted] z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy. [redacted] Wnioskodawca przeprowadził analizę również z perspektywy wspólnej. [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił analizę jednokierunkową, w tym analizę wartości skrajnych oraz analizę probabilistyczną. [redacted] zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS.

Największy wpływ na wzrost ICUR w perspektywie płatnika publicznego ma przyjęcie [redacted] oraz uwzględnienie [redacted]

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie 57-letniego dożywotniego horyzontu czasowego. Brak jest danych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianego leku w tak długim okresie czasu, ekstrapolacja danych na znacznie dłuższy horyzont czasowy może wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazano, że [redacted] powoduje [redacted]

W związku z brakiem refundowanego komparatora w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Nie istnieje również cena progowa z perspektywy NFZ.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zarówno bez jak i z RSS [redacted] bez uwzględnienia RSS [redacted] w kolejnych refundacji produktu leczniczego Betaferon. Natomiast w wariancie z RSS [redacted] w kolejnych latach refundacji. Z perspektywy pacjenta [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność uzyskanych wyników z perspektywy płatnika publicznego zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS.

Największy łącznych wydatków w 4-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym w wariancie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariancie uwzględniającym RSS w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Według Prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej: *Wartością wyłączającą nie może być wartość bo taka wartość jeszcze kwalifikuje do udziału w programie. Nie należy zakładać, że niepełnosprawność chorego włączonego do leczenia (np. z EDSS 6,5) musi się zmniejszyć. (...) powinno być min. EDSS 7, a chyba najszuszniejsza byłaby wartość 8, która świadczyłaby o istotnej progresji niepełnosprawności. Stosując lek nie możemy zakładać, że niepełnosprawność w ogóle nie ma prawa narastać, chcemy spowolnić narastanie niepełnosprawności. Wartość graniczna EDSS 8 została umieszczona jako kryterium wyłączenia w programie B.49 – leczenie postaci pierwotnie postępującej SM lekiem Ocrevus*

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje, jedną pozytywną HAS 2014 oraz jedną negatywną NICE 2018 odnoszące się do ocenianego wskazania tj. SPMS. W rekomendacji Agencji HAS z 2014 r., w której podtrzymano zalecenia z 2010 r., zwrócono uwagę na znaczącą korzyść kliniczną Betaferonu u pacjentów z MS, wskazując przy tym na brak wykazanej długoterminowej skuteczności leku. W 2018 r. Agencja NICE wydała rekomendację negatywną dla Betaferonu ze względu na to, że lek jest nieefektywny kosztowo.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Barcutean 2018 Barcutean L. I., Romaniuc A., Maier S., Bajko Z., Motataianu A., Adina H., Simu I., Andone S. and Balasa R. Clinical and Serological Biomarkers of Treatment's Response in Multiple Sclerosis Patients Treated Continuously with Interferonbeta-1b for More than a Decade. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(10):780-792
- Barcutean 2019 Barcutean L.I, Smaranda M., Bajko Z., Motataianu A., Romaniuc A., Andone S., Balasa R. Interferon Beta-1b for the Treatment of Multiple Sclerosis – More than 10 Years of Experience. *Acta Medica Marisiensis* 2019; 65(1):12-18.
- Kappos L. European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
- Polman CH, Dahlke F, Thompson AJ et al. Interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis: outline of the clinical trial. *Multi Scler* 1995; 1:51-54 (suppl).
- EU-SPMS 1998 Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K: Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon-beta1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999, 46: 850-859.
- Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, Hutchinson M, Miltenburger C, Beckmann K et al.: Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001, 57: 1870-1875.
- Filippini 2013 Filippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC, Beecher D et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
- Kappos 2001 Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F: Final analysis of the European multicenter trial on IFN(beta)-1b in secondary-progressive MS. *Neurology* 2001, 57: 1969-1975.
- Kappos 2004 Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K et al.: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004, 63: 1779-1787.
- Kuhle 2016 Kuhle J., Harmeier M., Gugleta K., et al. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon β -1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr; 22(4):533-43. doi: 10.1177/1352458515594440.
- Melendez-Torres 2017 Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT* 2017 VOL. 21 NO. 52
- NA SPMS 2004 Panitch H. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-1795.
- Unger EF. Medical Officer Clinical Review for the June 28, 2000 Amendment to Supplemental BLA 98-0737. Betaseron. 13. December 2001: 1-58.
- Nikfar 2010 Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M: A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon-beta in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010, 32(11): 1871-1888.
- La Mantia 2012 La Mantia L, Vacchi L, Di PC, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 1: CD005181; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84: 420-426.
- La Mantia 2013 La Mantia L, Vacchi L, Di PC, Ebers G, Rovaris M, Fredrikson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, 1: CD005181; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013, 84: 420-426.
- Rae-Grant 2018 Rae-Grant A., Day G.S., Marrie R.A. et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*, 2018;90:789-800
- Rio 2007 Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al.: Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: Daily clinical practice. *J Neurol* 2007, 254: 849-853.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAN 2018	Rae-Grant A., Day G. S., Marrie R. A. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> 2018; 90: 777-788.
ABN 2015	Scolding N, et al. Association of British Neurologists: Revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. <i>Practical Neurology</i> , 2015; 0:1–7. https://pn.bmj.com/content/practneurol/15/4/273.full.pdf (data dostępu: 14.07.2020 r.)
ECTRIMS EAN 2018	Montalbana X., Gold R., Thompson A.J. et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. <i>European Journal of Neurology</i> 2018, 25: 215–237.
HAS 2010	HAS Commission de la Transparence AVIS 2 juin 2010. Betaferon 250 microgrammes/ml. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/betaferon_-_ct-4317.pdf (data dostępu: 26.06.2020 r.)
HAS 2014	HAS Commission de la Transparence 7 mai 2014. Betaferon 250 microgrammes/ml. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13354_BETAFERON_PIS_RI_Avis2_CT13354.pdf (data dostępu: 26.06.2020 r.)
NICE 2018	NICE. Beta interferons and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis. Technology appraisal guidance [TA527] Published: 27 June 2018 https://www.nice.org.uk/guidance/ta527/resources/beta-interferons-and-glatiramer-acetate-for-treating-multiple-sclerosis-pdf-82606845513157 (data dostępu: 26.06.2020 r.)
NICE 2014 (aktualizacja 2019)	Multiple sclerosis in adults: management. Clinical guideline [CG186]. Published date: 08 October 2014 Last updated: 11 November 2019 https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-35109816059077
NICE pathways	Disease-modifying therapies for multiple sclerosis. NICE pathways https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis.xml&content=view-index (data dostępu: 14.07.2020 r.)
PBAC 2007	PBAC. Public Summary Document. Interferon beta-1b. March 2007. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/Interferon_beta.pdf (data dostępu: 26.06.2020 r.)
PTN 2017	Losy J., Bartosik-Psujek H., Członkowska A., Kurowska K., Maciejek Z., Mirowska-Guzel D., Potemkowski A., Ryglewicz D., Stępień A. Leczenie stwardnienia rozsianego. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2016, tom 12, nr 2.
SMC 2007	Scottish Medicines Consortium. Interferon beta-1b 250microgram/ml for solution for injection (Betaferon®). No. (345/07). 12 January 2007. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1867/interferon_beta_1b_betaferon_345-07_.pdf (data dostępu: 26.06.2020 r.)

Pozostałe publikacje

Betaferon 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferonum beta-1b). Analiza weryfikacyjna. Nr. AOTiT-OT-4351-38/2015. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/112/AWA/112_AW_OT_4351_38_Betaferon_SPMS_2015.10.16.pdf (data dostępu: 14.07.2020 r.)
Brola 2015	Rejestr Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym – nadzór merytoryczny nad stroną WWW: dr n. med. Waldemar Brola, dr n. med. Małgorzata Fudala, http://home.agh.edu.pl/~rejsm/pdf/epidemiologia_sm.pdf (data dostępu: 14.07.2020 r.)
Brola 2017a	Brola W, Sobolewski P, Flaga S, Fudala M, Potemkowski A. Primary progressive multiple sclerosis in the Polish population. <i>Aktualności Neurologiczne</i> 2017, 17(1):5–14.
Brola 2019	Brola W, Sobolewski P, Żak M, Flaga S, Fudala M, Siutka D, Kapica K, Choraży M, Kułakowska A, Perenc A, Bartosik-Psujek H, Psujek M, Głabiński A, Pawełczyk M, Gacek S, Potemkowski A. Profile of Polish patients with primary progressive multiple sclerosis. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2019 Aug;33:33-38.
CADTH 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b). Available from: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)

ChPL Lek Betaferon	Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon (data ostatniej aktualizacji: 16.10.2019 r.)
Dworakowska 2014	Dworakowska I., Golicki D., Niewada M., Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego Analiza ekonomiczna; HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.; Warszawa 2014
Fingolimod 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Fingolimod w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu leczenia lekami terapii pierwszego rzutu lub w szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” dla populacji pacjentów w wieku od 12 do 18 roku życia. Raport nr: OT.4320.15.2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/165/RPT/164_OT.4320.15.2018_fingolimod_SM_dzieci_2018.08.16_BIP.pdf (data dostępu: 14.07.2020 r.)
Forbes 1999	Forbes R.B., Lees A., Waugh N., Swingler R.J.; Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis; BMJ; 319; 1529-1533; 1999.
Kobelt 2000	Kobelt G., Jonsson L., Henriksson F., Fredrikson S., Jonsson B.; Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis; Int.J.Technol.Assess.Health Care; 16; 3; 768-780; 2000.
Kobelt 2002	Kobelt G., Jonsson L., Miltenburger C., Jonsson B.; Cost-utility analysis of interferon beta-1B in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data; International.Journal of Technology Assessment.in Health Care; 18; 127-138; 2002.
Mavenclad 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Mavenclad (kladrybina). Analiza weryfikacyjna. Nr. OT.4331.17.2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AWA/121_AWA_OT.4331.17.2018_Mavenclad_BIP.pdf (data dostępu: 14.07.2020 r.)
Orme 2007	Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al., The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. Value in Health. 2007; 10(1):54–60.
Selmaj 2017	Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. Mult. Scler. 2017, 23(2_suppl):130–142.
Siegert 2005	Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 469–475
Tappenden 2001	Tappenden P., Chilcott J. O'Hagan T. et al., Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis; Report to the National Institute for Clinical Excellence. 2001. School of Health and Related Research (SchARR); Centre for Bayesian Statistics in Health Economics. http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/documents/assessment-report-on-the-use-of-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-multiple-sclerosis-scharr-report2 (data dostępu: 02.07.2020 r.)
Tappenden 2006	Tappenden P., McCabe C., Simpson E. et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in the management of relapsing/remitting and secondary-progressive multiple sclerosis; The School of Health and Related Research, The University of Sheffield, England; 23rd October 2006; Agency for Healthcare Research and Quality 540 Gaither Road Rockville, Maryland 20850. https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Reports/Downloads/Tappenden.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)
Touchette 2003	Touchette D.R., Durgin T.L., Wanke L.A., Goodkin D.E.; A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis; Clinical.Therapeutics; 25; 611-634; 2003

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Betaferon stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej, ██████████, Kraków 2020
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Betaferon stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej ██████████, Kraków 2020
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Betaferon stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej, ██████████, Kraków 2020
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Betaferon stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej, ██████████, Kraków 2020
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Betaferon stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej, ██████████, Kraków 2020
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego.