



## Rekomendacja nr 45/2020

z dnia 31 sierpnia 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b)

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

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN: 05909990619375 w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G35)” pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego opłacalność kosztową w przypadku [REDACTED]

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego opłacalność kosztową w przypadku [REDACTED].

W ocenie klinicznej przedstawiono m. in. 2 badania RCT, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, w której udowodniono skuteczność terapii w pierwszych latach leczenia w odniesieniu do jakości życia, odsetka pacjentów bez rzutów choroby, rocznego wskaźnika rzutów, czy ciężkości rzutów. Wyniki oceny skuteczności wyodrębnione dla populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. [REDACTED]

[REDACTED], odnoszą się tylko do jednego punktu końcowego – potwierdzona progresja niepełnosprawności. Zgodnie z wynikami ww. badań, w subpopulacji zbliżonej do wnioskowanej, dla punktu końcowego potwierdzona progresja niepełnosprawności, w obu badaniach zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji.

W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych wyniki badań tracą na jednoznaczności wraz z upływem czasu.

Co istotne, w fazie przedłużonej badania EU-SPMS nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie mediany punktacji EDSS pomiędzy grupami INFB-1b i placebo w 10. roku obserwacji, według pierwotnej alokacji pacjentów.



W badaniach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zgony, przerwanie leczenia ogółem, przerwanie badania ogółem, przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych (wyniki podane tylko w badaniu EU-SPMS 1998), przerwanie badania z powodu progresji choroby (wyniki podane tylko w badaniu EU-SPMS 1998). Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie ww. badań wykazała statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i jednocześnie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności lub progresji choroby.

Główne ograniczenie przeprowadzonej analizy stanowi kwestia braku porównania z aktywnym komparatorem oraz fakt, że odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii Betaferonu w miejsce BSC z perspektywy płatnika publicznego jest

Ze względu na wątpliwości dotyczące przyjętego 57-letniego dożywotniego horyzontu czasowego, wyniki oceny opłacalności obarczone są niepewnością. Należy zaznaczyć, że w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazano, że

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała zarówno w wariancie bez jak i z uwzględnieniem RSS.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne.

Reasumując, mając na uwadze brak aktywnego leczenia we wnioskowanym wskazaniu, udowodnioną skuteczność kliniczną zasadne jest finansowanie ww. technologii lekowej. Jednak ze względu na wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej dotyczące , które wskazują na zasadne jest wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego opłacalność kosztową w przypadku 10-letniego horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie wrażliwości.

Ponadto sugeruje się uwzględnienie uwag ekspertów klinicznych w odniesieniu do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN: 05909990619375 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G35)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w ramach nowego programu lekowego, w ramach . Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **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:

- 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  $\geq 24$  godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o  $\geq 1$  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.

- wtórnie 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 wtórnie 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

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych 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.

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. Według danych z Narodowego Programu Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym przygotowanego przez zespół Ekspertów dla Ministerstwa Zdrowia na lata 2006-2008, chorobowość MS w Polsce wynosi około 150 przypadków na 100 tys. 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 SM. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu aktywnej wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego nie są jednoznaczne. Niektóre (PTN 2016 iECTRIMS EAN 2018) zalecają IFNb-1b i IFNb-1a s.c. oraz mitoksantron. Inne (ABN 2015, NICE 2014 – aktualizacja 2019) wskazują, że żadna z terapii nie ma udowodnionej skuteczności.

Należy zaznaczyć, że 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.

W opinii eksperta jako aktualnie stosowaną technologię medyczną wskazano siponimod, zaznaczono jednak, że są to pojedyncze przypadki pacjentów, leczonych głównie w badaniach klinicznych. Lek Mayzent (siponimod) został zarejestrowany przez EMA w styczniu 2020 r., jednak nie jest refundowany w Polsce, zatem nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii.

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:

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

Należy wskazać, że w ramach żadnego z ww. programów nie finansuje się leczenia w ocenianym wskazaniu, tj. leczenia stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej.

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

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wybrał najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) / placebo, co z uwagi na powyższe, należy uznać za zasadne.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Betaferon, jest on wskazany do stosowania 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.

Oceniane wskazanie, z uwagi na wskazane kryteria kwalifikacji do programu lekowego, jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania odnoszącego się do leczenia pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

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

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

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

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca jako główne dowody naukowe uwzględnił 2 badania RCT, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego:

- EU-SPMS 1998 – badanie z randomizacją, z 2 grupami równoległymi, podwójnie zaślepione, podtyp II A w klasyfikacji według wytycznych AOTMiT. Typ hipotezy: superiority. Liczba pacjentów: w grupie INFB-1b n = 360, w grupie PLC n = 358. Okres leczenia: co najmniej 2 lata (do 3 lat), średnia: 901 dni (INFB-1b), 892 dni (PLC). Ocena jakości badania: niskie ryzyko błędów we wszystkich ocenianych domenach według „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.
- NA SPMS 2004 – badanie z randomizacją, z 3 grupami równoległymi (INFB-1b - 8 milionów IU vs INFB-1b 5 milionów IU vs PLC), podwójnie zaślepione, podtyp II A w klasyfikacji według wytycznych AOTMiT. Typ hipotezy: superiority. Liczba pacjentów: w grupie INFB-1b n = 317, w grupie PLC n = 308. Okres leczenia: do 3 lat, średnia: 998 dni (INFB-1b), 103 dni (PLC). Ocena jakości badania: niskie ryzyko błędów we wszystkich ocenianych domenach według „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.

Zidentyfikowano także 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.

Ponadto w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki 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: Barcutean 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. W ramach niniejszej analizy przedstawiono podsumowanie dotyczące skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale/kwestionariusze medyczne:

- SIP (ang. *Sickness Impact Profile*) – narzędzie 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: od 0 do 100 punktów, gdzie 0

oznaczało najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji);

- MSQLI (ang. *MS Quality of Life Inventory*) - 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.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny,
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans,
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich,
- WMD – ang. *weighted mean difference*, średnia ważona różnic,
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego,
- NNH – ang. *ang. number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

#### *Skuteczność*

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki badań dla następujących punktów końcowych:

#### Ocena jakości życia

- Jakość życia

- badanie EU-SPMS 1998

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 w jakości życia określanej za pomocą skali SIP:

- średnia zmiana w punktacji wg skali SIP ogółem wynosiła 0,4 w grupie INFB-1b vs 1,8 w grupie PLC, MD = -1,40 95%CI (-2,76; -0,04);
- średnia zmiana w punktacji wg skali SIP w sferze fizycznej wynosiła 1,9 w grupie INFB-1b vs 3,9 w grupie PLC, MD = -2,00 95%CI (-3,77; -0,23).

W zakresie oceny w skali SIP w sferze psychospołecznej nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy INFB-1b vs PLC.

- badanie NA-SPMS 2004

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia według skali MSQLI.

#### Punkty końcowe związane z wystąpieniem rzutu choroby

- Roczny wskaźnik rzutów (ang. *annualized relapse rate*, ARR)

- badanie EU-SPMS 1998

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC:

- po 3 latach ARR wynosił 0,44 w grupie INFB-1b vs 0,64 w grupie PLC, MD = -0,20 95%CI (-0,31; -0,09);
- w 1. roku ARR wynosił 0,57 w grupie INFB-1b vs 0,82 w grupie PLC, MD = -0,25 95%CI (-0,44; -0,06);
- w 2. roku ARR wynosił 0,35 w grupie INFB-1b vs 0,47 w grupie PLC, MD = -0,12 95%CI (-0,22; -0,02).

W zakresie oceny ARR w 3. roku nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy INFB-1b vs PLC.

- badanie NA-SPMS 2004

W badaniu po 3 latach ARR wynosił 0,16 w grupie INFB-1b vs 0,28 w grupie PLC, MD = -0,12 95%CI (-0,21; -0,03).

Metaanaliza wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC; WMD = - 0,15 95%CI (-0,22; -0,09).

- Pacjenci z brakiem rzutu choroby (ang. *relapse free*, RF)

- badanie EU-SPMS 1998

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie o 43% większą szansę braku rzutu choroby w grupie IFN-beta-1 vs PLC:

- po 3 latach odsetek pacjentów z RF wynosił 46,1% w grupie INFB-1b vs 37,4% w grupie PLC, OR = 1,43 95%CI (1,06; 1,93).

- badanie NA-SPMS 2004

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie o 50% większą szansę braku rzutu choroby w grupie IFN-beta-1 vs PLC:

- po 3 latach odsetek pacjentów z RF wynosił 71% w grupie INFB-1b vs 62% w grupie PLC, OR = 1,50 95%CI (1,07; 2,10).

Metaanaliza wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC; OR = 1,46 95%CI (1,17; 1,83), RD = 1,18 95%CI (1,07; 1,30), NNT = 12 95%CI (8; 28).

- Czas do pierwszego rzutu choroby (ang. *time to first relapse*, TRF)

- badanie EU-SPMS 1998

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie większą liczbę dni (mediana) do pierwszego rzutu choroby w grupie IFN-beta-1 vs PLC:

- po 3 latach mediana TRF wynosiła 644 dni w grupie INFB-1b vs 403 dni w grupie PLC, wskazano jedynie wartość parametru p-value p = 0,0030.

- badanie NA-SPMS 2004

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie większą liczbę dni (mediana) do pierwszego rzutu choroby w grupie IFN-beta-1 vs PLC:

- po 3 latach mediana TRF wynosiła 1051 dni w grupie INFB-1b vs 487 dni w grupie PLC, wskazano jedynie wartość parametru p-value p = 0,010.

- Ciężkie lub umiarkowane rzuty:

- badanie EU-SPMS 1998

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie o 32% mniejszą szansę ciężkich lub umiarkowanych rzutów w grupie IFN-beta-1 vs PLC:

- o po 3 latach ciężkie lub umiarkowane rzuty wystąpiły u 43,6% pacjentów w grupie INFB-1b vs 53,1% w grupie PLC, OR = 0,68 95%CI (0,51; 0,92).

- badanie NA-SPMS 2004

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie o 37% mniejszą szansę ciężkich lub umiarkowanych rzutów w grupie IFN-beta-1 vs PLC:

- o po 3 latach ciężkie lub umiarkowane rzuty wystąpiły u 21% pacjentów w grupie INFB-1b vs 30% w grupie PLC, OR = 0,63 95%CI (0,44; 0,80).

Metaanaliza wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC; OR = 0,66 95%CI (0,53; 0,83), RD = 0,78 95%CI (0,68; 0,90), NNT = 11 95%CI (8; 25).

Punkty końcowe związane z progresją niepełnosprawności

- Potwierdzona progresja niepełnosprawności

W badaniu, w zakresie punktu końcowego potwierdzona progresja niepełnosprawności przedstawiono wyniki dla populacji ITT oraz dla subpopulacji [redacted] i [redacted]

w populacji ITT

- badanie EU-SPMS 1998

W badaniu zaobserwowano istotnie statystycznie niższe o 30% ryzyko potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie IFN-beta-1 vs PLC:

- o po 3 latach potwierdzona progresja niepełnosprawności wystąpiła u 38,9% pacjentów w grupie INFB-1b vs 49,8% w grupie PLC, HR = 0,70 95%CI (0,56; 0,87); OR = 0,64 95%CI (0,48; 0,87).

- badanie NA-SPMS 2004

W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą IFN-beta-1 vs PLC.

Metaanaliza wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC, HR = 0,79 95%CI (0,66; 0,93); OR = 0,75 95%CI (0,60; 0,93); RR = 0,84 95%CI (0,73; 0,96); NNT = 15 95%CI (9; 61).

w populacji [redacted]

- badanie EU-SPMS 1998

[redacted]

- badanie NA-SPMS 2004

[redacted]

[redacted]

w populacji [redacted]



- badanie EU-SPMS 1998

- badanie NA-SPMS 2004

- Wystąpienie progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS $\geq$ 7):

- badanie EU-SPMS 1998

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie niższą o 39% szansę wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS $\geq$ 7) w grupie IFN-beta-1 vs PLC:

- po 3 latach wystąpienie progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS $\geq$ 7) raportowano u 16,7% w grupie INFB-1b vs 24,6% w grupie PLC, OR = 0,61 95%CI (0,43; 0,89), RR = 0,68 95%CI (0,51; 0,91), NNT =13 95%CI (8; 50).

- badanie NA-SPMS 2004

W badaniu nie oceniano ww. punktu końcowego.

- Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS względem wartości początkowych:

- badanie EU-SPMS 1998

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie na korzyść IFN-beta-1 vs PLC:

- po 3 latach średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości początkowych wynosiła 0,47 w grupie INFB-1b vs 0,60 w grupie PLC, MD = -0,13 95%CI (-0,25; 0,01).

- badanie NA-SPMS 2004

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IFN-beta-1 vs PLC:

Metaanaliza wyników badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC: WMD = -0,13 95%CI (-0,24; -0,01).

#### Punkty końcowe związane ze zmianami w obrazie MRI

Wyniki dotyczące ww. punktu końcowego oceniano w badaniu EU-SPMS 1998.

- Średnia zmiana TLV względem wartości wyjściowych [cm<sup>3</sup>] bezwzględna

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC w średniej zmianie TLV względem wartości wyjściowych [cm<sup>3</sup>] bezwzględnej:

- w 1. roku średnia zmiana wynosiła -1,44 w grupie INFB-1b vs 1,31 w grupie PLC, MD = -2,53 95%CI (-3,20; -1,86);
- w 2. roku średnia zmiana wynosiła -1,53 w grupie INFB-1b vs 2,30 w grupie PLC, MD = -3,83 95%CI (-4,85; -2,81);
- w 3. roku średnia zmiana wynosiła -0,61 w grupie INFB-1b vs 4,26 w grupie PLC, MD = -4,87 95%CI (-6,09; -3,65);

- podczas ostatniej wizyty średnia zmiana wynosiła -0,73 w grupie INFB-1b vs 4,16 w grupie PLC, MD = -4,89 95%CI (-6,09; -3,69).
- Średnia zmiana TLV względem wartości wyjściowych [cm<sup>3</sup>] procentowa  
Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC w średniej zmianie TLV względem wartości wyjściowych [cm<sup>3</sup>] procentowej:
  - w 1. roku średnia zmiana wynosiła -3,71 w grupie INFB-1b vs 3,60 w grupie PLC, MD = -7,31 95%CI (-9,66; -4,96);
  - w 2. roku średnia zmiana wynosiła -4,77 w grupie INFB-1b vs 7,77 w grupie PLC, MD = -12,54 95%CI (-16,14; -8,94);
  - w 3. roku średnia zmiana wynosiła -1,61 w grupie INFB-1b vs 16,01 w grupie PLC, MD = -17,62 95%CI (-22,01; -13,23);
  - podczas ostatniej wizyty średnia zmiana wynosiła -2,14 w grupie INFB-1b vs 15,37 w grupie PLC, MD = -17,51 95%CI (-21,71; -13,31).
- Zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych [cm<sup>2</sup>] bezwzględna  
Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC w zmianie powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych [cm<sup>2</sup>] bezwzględnej:
  - po 3 latach średnia wynosiła 1,07 (mediana 0,04) w grupie INFB-1b vs 6,37 (mediana 2,34) w grupie PLC, wskazano wartość parametru p-value p<0,001.
- Zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych [cm<sup>2</sup>] procentowa  
Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC w zmianie powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych [cm<sup>2</sup>] procentowej:
  - po 3 latach średnia wynosiła 5,06 (mediana 0,04) w grupie INFB-1b vs 15,9 (mediana 10,9) w grupie PLC, wskazano wartość parametru p-value p<0,001.
- Kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian względem wartości wyjściowych  
Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść IFN-beta-1 vs PLC w kumulacyjnej liczbie nowych lub powiększających się zmian względem wartości wyjściowych:
  - w 3. roku średnia kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian względem wartości wyjściowych wynosiła 3,77 w grupie INFB-1b vs 8,82 w grupie PLC, MD = -5,05 95%CI (-6,48; -3,62).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono także podsumowanie wyników fazy przedłużonej do badania EU-SPMS (10 lat obserwacji) według pierwotnej alokacji pacjentów. 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.

W ramach oceny skuteczności praktycznej w analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono następujące podsumowanie wyników badań Barcutean 2018/2019 i Rio 2007:

- 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 przeciwzapalne, 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).

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 zaobserwowano statystycznie istotny:

- wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu AEs (zdarzeń niepożądanych, ang. adverse events)
  - w badaniu EU-SPMS 1998 po 3 latach przerwanie leczenia z powodu AEs wystąpiło u 12,5% pacjentów w grupie IFN-beta-1 vs 4,2% w grupie PLC. Szansa wystąpienia ww. punktu kocowego była 3,27 razy większa w grupie INFB-1b vs PLC, OR = 3,27 95%CI (1,79; 5,98);
  - w badaniu NA-SPMS 2004 po 3 latach przerwanie leczenia z powodu AEs wystąpiło u 9% pacjentów w grupie IFN-beta-1 vs 4% w grupie PLC, OR = 2,58 95%CI (1,29; 5,13). Szansa wystąpienia ww. punktu kocowego była 2,58 razy większa w grupie INFB-1b vs PLC.
- niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności/ progresji choroby
  - w badaniu EU-SPMS 1998 po 3 latach przerwanie leczenia z powodu AEs wystąpiło u 6,4% pacjentów w grupie IFN-beta-1 vs 12,3% w grupie PLC. Szansa wystąpienia ww. punktu kocowego była o 51% mniejsza w grupie INFB-1b vs PLC, OR = 0,49 95%CI (0,29; 0,83);
  - w badaniu NA-SPMS 2004 po 3 latach przerwanie leczenia z powodu AEs wystąpiło u 5% pacjentów w grupie IFN-beta-1 vs 8% w grupie PLC. Szansa wystąpienia ww. punktu kocowego była o 50% mniejsza w grupie INFB-1b vs PLC, OR = 0,50 95%CI (0,26; 0,95).

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

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

#### Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Betaferon działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to bóle stawów.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych odnaleziono następujące komunikaty i informacje odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (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.
- Europejska Agencja Leków (EMA) - zidentyfikowano plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP) odnoszący się do stosowania ocenianego leku w drugim i trzecim trymestrze ciąży.
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (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.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak porównania z aktywnym komparatorem. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedynie badania porównujące ocenianą technologię z placebo.
- odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana. W ramach analizy przedstawiono wyniki skuteczności wyodrębnione dla populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. [redacted], przy czym odnoszą się one tylko do jednego punktu końcowego (potwierdzona progresja niepełnosprawności) dla 3-letniego okresu obserwacji.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

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

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Betaferon (interferonu beta-1b) z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającym najlepszą dostępną opcję terapeutyczną w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA) oraz analizę kosztów konsekwencji (ang. *cost-consequence analysis*, CCA). Wnioskowaną interwencję porównano z naturalnym przebiegiem choroby, podczas którego stosuje się najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), obejmujące leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ), perspektywa poszerzona (NFZ+pacjent), perspektywa społeczna,
- horyzont czasowy dożywności (57 lat),
- uwzględnione koszty: interferonu beta-1b (produktu Betaferon), leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS (w szczególności koszty z perspektywy społecznej), monitorowania i diagnostyki pacjentów leczonych w ramach proponowanego programu lekowego, leczenia rzutów choroby,
- nie uwzględniono leczenia działań niepożądanych nie zostały uwzględnione w modelu, ze względu na fakt, 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).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki CUA.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego stosowanie Betaferonu w miejsce BSC jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) dla porównania INFB-1b vs BSC wyniósł [redacted]

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

[redacted], natomiast w wariancie bez RSS – 167 031,82 zł/QALY.

Współczynniki ICUR z perspektywy społecznej wyniosły odpowiednio [redacted] oraz 104 899,45 zł/QALY w wariancie bez uwzględnienia RSS [redacted]

W ramach niniejszej analizy nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej z perspektywy NFZ z uwagi na brak refundowanego komparatora w analizowanym wskazaniu.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną i deterministyczną.

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

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność uzyskanych wyników zarówno z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS, spośród 23 scenariuszy przyjęcie [redacted]

[redacted] Zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted], przy uwzględnieniu RSS współczynnik ICUR przyjmował wartości [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] w perspektywie

wspólnej. Natomiast w perspektywie społecznej odnotowano [redacted]  
[redacted], współczynnik ICUR z RSS wyniósł [redacted].

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

### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest przyjęcie 57-letniego (dożywotniego) horyzontu.

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.

Zatem brak jest danych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianego leku w tak długim okresie czasu, zaś ekstrapolacja danych na znacznie dłuższy horyzont czasowy może wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników.

W ramach walidacji konwergencji odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dotyczące pacjentów z SPMS, jednak w żadnej z nich nie uwzględniono dożywotniego horyzontu czasowego.

Należy także 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]  
[redacted] powoduje [redacted]

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

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

W związku z brakiem refundowanego komparatora w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)” przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta. W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy (lata 2021-2024). Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano [redacted] analizy.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ:

- [redacted]
- [redacted]

Po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej z perspektywy pacjenta nastąpi [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych, łącznie 21 scenariuszy).

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.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań ma wpływ głównie aspekt dotyczący liczebności populacji docelowej. Oszacowania populacji zostały [redacted]. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego 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. [redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na wyniki analizy wrażliwości dotyczące [redacted], co powoduje [redacted] zasadne jest wprowadzenia RSS zapewniającego opłacalność kosztową w przypadku 10-letniego horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie wrażliwości.

#### Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni zgłosili następujące uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego:

- w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji

W treści wnioskowanego programu lekowego jest zapis: [redacted]

Natomiast zdaniem eksperta zapis powinien mieć brzmienie: [redacted]

- w odniesieniu do kryteriów wyłączenia

Według eksperta 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 ([redacted]) musi się zmniejszyć.

W opinii eksperta powinno być min. EDSS 7, a najszluszniejsza byłaby wartość 8, która świadczyłaby o istotnej progresji niepełnosprawności. Wartość graniczna EDSS 8 została umieszczona jako kryterium wyłączenia w programie B.49 – leczenie postaci pierwotnie postępującej SM lekiem Ocrevus.

- w odniesieniu do zapisu dotyczącego przeciwwskazań do stosowania Betaferonu

Według eksperta zapis „Przeciwwskazania do stosowania Betaferonu powinny być zgodne z ChPL” jest wystarczający, a jeżeli już wymienia się wartości graniczne, np. krwinek białych



czy enzymów wątrobowych to powinny one wynikać z zapisu w ChPL – uwaga w szczególności dotyczy pkt 3.1. podpunkt 6 (zmiana parametrów krwi) projektu programu lekowego.

Reasumując, w opinii Agencji, uwzględnienie powyższych uwag w treści wnioskowanego programu jest zasadne.

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

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne PTN 2016 (Polska);
- American Academy of Neurology AAN 2018 (USA);
- European Committee of Treatment of Research in Multiple SclerosisECTRIMS EAN 2018 (Europa)
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2014 (aktualizacja 2019) (Wielka Brytania);
- Associations of British Neurlogy ABN 2015 (Wielka Brytania).

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). 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także rekomendacje refundacyjne odnoszące do finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu SPMS:

- pozytywną (francuska Haute Autorité de Santé, HAS 2014) – w uzasadnieniu zwrócono uwagę na znaczącą korzyść kliniczną Betaferonu u pacjentów z MS, wskazując przy tym na brak wykazanej długoterminowej skuteczności leku;
- negatywną (brytyjska • National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018) – w uzasadnieniu wskazano, 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*).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Betaferon jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 5 o zbliżonym do Polski PKB per capita

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1791.2019.13.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Betaferon (interferon beta-1b) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”.
2. Raport nr OT.4331.16.2020 „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. Data ukończenia: 15 lipca 2020 r.