



Rekomendacja nr 30/2015

z dnia 13 kwietnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio, teriflunomide, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., w ramach uzgodnionego programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozсіяnego teryflunomidem (ICD-10: G35)"

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio, teriflunomide, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170, stosowanego w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozсіяne o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozсіяnego teryflunomidem (ICD-10: G35)", z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Aubagio (teryflunomid) w ramach proponowanego programu lekowego i z proponowaną ceną zbytu netto.

Co prawda wykazano dla teryflunomidu efektywność kliniczną zbliżoną do interferonu beta 1-a w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozсіяnego (RRMS), jednak jego skuteczność w wysoce aktywnej i szybko postępującej postaci choroby nie została udowodniona, na co wskazują również rekomendacje NICE i SMC. Wobec istnienia innych opcji terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych, które możliwe są do zastosowania także w wysoce aktywnym i szybko postępującym RRMS, w ocenie Prezesa niezasadne byłoby wprowadzenie do refundacji kolejnego leku, którego zastosowanie nie byłoby tak kompleksowe.

Z uwagi na wątpliwości dotyczące sposobu modelowania, a także rozbieżności danych wykorzystywanych w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika, ocena rzeczywistej efektywności kosztowej leku i generowanego przez jego refundację obciążenia dla budżetu jest utrudniona.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Aubagio, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE].

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

Problem zdrowotny

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

Ze względu na przebieg, wyróżnia się 4 postaci MS (rzutowo-remisyjną, pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą, postępującą z rzutami). Najczęściej choroba ta przyjmuje postać z rzutami i remisjami (ang. *Relapsing-Remitting MS* - RRMS), która stanowi jednocześnie przedmiot niniejszej oceny. Rzuty choroby to występowanie objawów neurologicznych rozsianych w różnych okresach czasowych, cechuje je różne nasilenie oraz czas trwania (mogą trwać kilka dni, tygodni bądź miesięcy).

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

W leczeniu immunosupresyjnym wykorzystywane są azotiopryna, mitoksantron, metotreksat, kladrybina, cyklofosforamid. Lekami o działaniu immunomodulującym są interferon beta 1a, interferon beta 1b i octan glatirameru. Mają one zmniejszać częstość i nasilenie rzutów choroby i ograniczać jej postęp. Istotnym jest leczenie objawów pojawiających się w trakcie trwania choroby m.in. poprzez podawanie leków zmniejszających spastyczność, leków przeciwpadaczkowych, środków regulujących zaburzenia czynności układu moczowo-płciowego oraz leków zmniejszających zaburzenia o charakterze dystonicznym.

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

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

Alternatywna technologia medyczna

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

W Polsce ze środków publicznych w leczeniu pierwszej linii aktualnie finansowane są: interferon beta-1a, interferon beta-1b i octan glatirameru – wszystkie w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Aubagio zawiera teryflunomid, który jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, w sposób wybiórczy i odwracalny hamującym aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej, wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Aubagio w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Powyższe wskazanie jest węższe w stosunku do wskazania rejestracyjnego leku Aubagio, gdyż Charakterystyka Produktu Leczniczego nie wskazuje linii leczenia, a jedynie postać choroby.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10 G35)”.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę kliniczną teryflunomidu (TER) w leczeniu RRMS oparto na 1 badaniu eksperymentalnym TENERE porównującym bezpośrednio TER z jednym z możliwych komparatorów, tj. IFN beta-1a s.c. (publikacja Vermersch 2013 oraz EMA 2013 zawierające dodatkowe dane z badania). Jakość włączonego badania oceniono na średnią (3/5 pkt w skali Jadad). Liczebność populacji w badaniu wynosiła 111 w grupie TER i 104 w grupie IFN. Badanie zakończyło się 48 tyg. od chwili zrandomizowania ostatniego chorego, co skutkowało zróżnicowanym okresem obserwacji, maksymalne okres leczenia wynosił około 115 tyg., mediana leczenia wynosiła 60,1 tyg. i 64,2 tyg., odpowiednio dla IFN beta-1a i TER. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia estymowano na okres maksymalnie 96 tyg.

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki 3 randomizowanych badań porównujących TER z placebo (PLC), z których wykorzystano wyniki tylko dla chorych stosujących TER:

- badanie TOWER (publikacja Confavreux 2014, Miller 2014);
- badanie TEMSO (publikacje O'Connor 2013, Wolinsky 2013, Miller 2012, O'Connor 2011);
- badanie O'Connor 2006 wraz z publikacją Confavreux 2012.

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności wykazano występowanie statystycznie istotnych różnic na korzyść TER w porównaniu z IFN w zakresie oceny satysfakcji z leczenia na postawie kwestionariusza TSQM w wygodzie stosowania [MD=27,95; 95% CI (22,28; 33,62)] oraz w zdarzeniach niepożądanych [MD=21,77; 95% CI (15,06; 28,48)]

Nie wykazano występowania różnic istotnych statystycznie między TER a IFN pod względem pozostałych punktów końcowych, do których zalicza się:

- Ocena zmęczenia chorego na podstawie zmiany wyniku w skali FIS,
- Ocena satysfakcji z leczenia na podstawie kwestionariusza TSQM w zakresie: efektywności i zadowolenia z leczenia,
- Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia w okresie obserwacji 96 tyg.,
- Niepowodzenie leczenia,
- Potwierdzone rzuty stwardnienia rozsianego,
- Skorygowana roczna częstość potwierdzonych rzutów MS.

Z uwagi na fakt, że pozostałe badania przedstawione przez wnioskodawcę dotyczyły wyników w pojedynczych ramionach badań porównujących TER z PLC, co bez kontekstu porównania względem alternatywnych terapii nie stanowi informacji użytecznej w procesie wydawania rekomendacji, odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszej rekomendacji.

Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano występowanie różnic istotnych statystycznie:

- na korzyść TER dla następujących zdarzeń niepożądanych:
 - Spadek liczby limfocytów ogółem [RR=0,52 (95% CI: 0,31; 0,88), p=0,02],
 - Spadek liczby limfocytów w 2. stopniu nasilenia ($\geq 0,5$ - $< 0,8$ 109/l) [RR=0,36 (95% CI: 0,16; 0,82), p=0,02],
 - Zaburzenia układu nerwowego ogółem [RR=0,66 (95% CI: 0,45; 0,96), p=0,03];
 - Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem [RR=0,23 (95% CI: 0,14; 0,36), p<0,00001],
 - Objawy grypopodobne [RR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,16), p<0,00001],
 - Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem [RR=0,58 (95% CI: 0,39; 0,88), p=0,01],
 - Wzrost aktywności ALAT [RR=0,33 (95% CI: 0,17; 0,61), p=0,0005],
 - Wzrost aktywności ALAT ogółem [RR=0,72 (95% CI: 0,58; 0,89), p=0,002],
 - Wzrost aktywności ALAT w zakresie $>1- \leq 3$ xGGN [RR=0,74 (95% CI: 0,57; 0,98), p=0,03],
- na niekorzyść TER dla następujących zdarzeń niepożądanych:
 - Biegunka [RR=2,64 (95% CI: 1,24; 5,63), p=0,01],
 - Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem [RR=2,09 (95% CI: 1,29; 3,39), p=0,003],
 - Przerzedzenie włosów [RR=20,20 (95% CI: 2,77; 147,14), p=0,003].

Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie między TER a IFN w zakresie częstości występowania:

- zgonów;

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak występowanie:
 - zakażeń i zarażeń pasożytniczych (gruźlica, przewlekłe zapalenie zatok, zapalenie szyjki macicy, zapalenie tkanki łącznej, ropień odbytu),
 - mięsaka gładkokomórkowego macicy,
 - neutropenii,
 - hemolizy,
 - zapalenia nerwu wzrokowego,
 - obrzęku w obrębie oka,
 - neuropatii niedokrwiennej nerwu wzrokowego,
 - zawrotów głowy,
 - częstoskurczu nadkomorowego,
 - zwężenia naczyń żylnych,
 - nadciśnienia,
 - biegunki,
 - zapalenia pęcherzyka żółciowego,
 - wysunięcia krążka międzykręgowego,
 - schorzenia w obrębie krążka międzykręgowego,
 - polipu szyjki macicy,
 - zmian w badaniach diagnostycznych (wzrost aktywności ALAT),
 - urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (złamanie kości przedramienia, złamanie kości piszczelowej);
- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- zdarzeń niepożądanych, takich jak:
 - neutropenia (obniżenie całkowitej liczby neutrofilów), neutropenia: w 1. stopniu nasilenia (liczba neutrofilów $\geq 1,5$ 10⁹/l i powyżej dolnej granicy normy), w 2. stopniu nasilenia (liczba neutrofilów $>1,0$ - $<1,5$ 10⁹/l), w 3. stopniu nasilenia (liczba neutrofilów $\geq 0,5$ - $<1,0$ 10⁹/l), w 4. stopniu nasilenia,
 - spadek liczby limfocytów: w 1. stopniu nasilenia ($\geq 0,8$ 10⁹/l i powyżej dolnej granicy normy), w 3. stopniu nasilenia ($\geq 0,2$ 10⁹/l - $<0,5$ 10⁹/l), w 4. stopniu nasilenia,
 - nieprawidłowości w zakresie liczby białych krwinek,
 - zaburzenia psychiczne ogółem,
 - ból głowy,
 - parestezje,
 - zdarzenia związane z nadciśnieniem,
 - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem,
 - zaburzenia żołądka i jelit ogółem,

- o zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem,
- o ból pleców,
- o zmiany w badaniach diagnostycznych (wzrost aktywności ALAT w zakresie: powyżej 3 - ≤ 5 xGGN, powyżej 5 - ≤ 20 xGGN, powyżej 20 xGGN).

Z uwagi na fakt, że pozostałe badania przedstawione przez wnioskodawcę dotyczyły wyników w pojedynczych ramionach badań porównujących TER z PLC co bez kontekstu porównania względem alternatywnych terapii nie stanowi informacji użytecznej w procesie wydawania rekomendacji, odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszej rekomendacji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Aubagio, do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zalicza się: grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, parestezje, biegunka, nudności, łysienie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT).

Skuteczność praktyczna

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

Ograniczenia

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

- Należy podkreślić, że w leczeniu MS jest stosowanych i refundowanych kilka rodzajów aktywnego leczenia (GLA, IFN beta-1a, IFN beta-1b), natomiast dowody naukowe (w postaci jednego badania średniej jakości) wnioskodawca przedstawił w porównaniu tylko do jednego z nich (IFN beta-1a). Nie możliwe było bezpośrednie porównanie teryflunomidu z dwoma pozostałymi komparatorami, tj. GLA oraz IFN beta-1b, z uwagi na brak odpowiednich dowodów naukowych.
- Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki leczenia TER pochodzące z badań względem placebo, które nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii, przy czym wykorzystano tylko dane dla TER, mające bardzo ograniczoną użyteczność. We wszystkich tych badaniach brali udział chorzy z postaciami MS innymi niż RRMS, natomiast wyniki przedstawione zostały łącznie i nie pozwalały na odrębną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa interwencji u pacjentów z postacią RRMS, wobec czego przedstawione badania (poza niewłaściwym komparatorem) dotyczyły populacji różniącej się od wnioskowanej do objęcia refundacją.
- Dowody naukowe dla TER nie odnosiły się do leczenia ciężkiej postaci RRMS (wysokie aktywna i szybko postępująca), wobec czego jego skuteczność w tego rodzaju przypadkach pozostaje nieznana.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocenę opłacalności terapii teryflunomidu względem interferonu przeprowadzono wykorzystując technikę użyteczności kosztów (CUA). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Dodatkowo przedstawiono wyliczenia z perspektywy społecznej. Przyjęto dożywni horyzont czasowy, który w modelu wynosi 40 lat.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie TER p.o. w ramach programu lekowego w porównaniu do podawania IFNB-1a s.c. wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,331 QALY (wynikającym z drogi podania leku) przy koszcie:

- w perspektywie płatnika publicznego wyższym o 23 464,90 zł,
- w perspektywie wspólnej wyższym o 22 679,79 zł.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR wynosi odpowiednio:

- 70 877,09 zł/QALYG w perspektywie płatnika publicznego,
- 68 505,60 zł/QALYG w perspektywie wspólnej.

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

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki AE miało, m.in.: przyjęcie maksymalnego kosztu IFNB-1a, przyjęcie maksymalnej wartości obniżenia jakości życia związanego z podaniem IFNB w iniekcji podskórnej, a także czasu leczenia w programie lekowym.

Wątpliwości co do wyników analizy budzi schemat modelowania przyjęty przez wnioskodawcę.

- Do modelowania jakości życia wykorzystano zdarzenia z analizy klinicznej (AKL), dla których wyniki były (prawdopodobnie) nieistotne klinicznie:
 - Dane dot. stopnia niepełnosprawności przedstawiono na podstawie punktu końcowego „Zmiana wyniku w skali EDSS”, pochodzącego z badania porównującego z TER z placebo (niewłaściwy komparator) i dla którego przedstawiono tylko ramię dot. ocenianej interwencji, chociaż spadek średniej ilości punktów po 48 tyg. nie był istotny klinicznie;

- Dane dot. rocznej częstości rzutów (ARR) pochodziły z badania porównującego z TER z placebo (niewłaściwy komparator), ale nie podano czy różnica była istotna klinicznie.

Dane pochodzące z jedyne badania porównującego TER z IFN wskazują, że w zakresie punktu końcowego „skorygowana roczna częstość potwierdzonych rzutów” różnice były nieistotne statystycznie, co podważa zasadność modelowania na danych dot. częstości rzutów, a także zasadność doboru techniki analitycznej.

- Niespójne jest założenie 40-letniego horyzontu czasowego. W analizach wskazuje się, że chory z SM żyje ok. 17-20 lat krócej niż przeciętne trwanie życia w Polsce (77,7 lat), a jednocześnie jako średni wiek pacjenta w modelu przyjmuje się 36 lat i maksymalny wiek wynoszący 59,1 lat.
- Modelowanie opiera się na założeniu, że droga podania (TER doustnie vs IFN iniekcje) będzie miała wpływ na jakość życia pacjenta. Autorzy analizy ekonomicznej wskazują, że *„z uwagi na fakt braku istotnych statystycznie różnic między EDSS u chorych stosujących porównywane technologie, niezależnie od wyboru badań na podstawie których będą wykonywane przeliczenia niepełnosprawności na jakość życia – wyniki inkrementalne będą takie same (różnić się jednak będą całkowite wartości QALY uzyskiwane dla porównywanych technologii). Na różnicę w QALY ewentualny wpływ będzie miało tylko obniżenie jakości życia chorych związane z podaniem leku.”* Jednakże wyniki badania porównującego obie technologie w zakresie oceny jakości życia (wg kwestionariusza FIS) nie wykazują istnienia różnic istotnych statystycznie między interwencjami. Wykorzystanie wyników dotyczących wygody stosowania leku, choć wykazano w tym zakresie różnice istotne statystycznie na korzyść TER w porównaniu z IFN, wydaje się nieuprawnione, a ich przełożenie na jakość życia jest wątpliwe, gdyż nie było to przedmiotem badania ani AKL. Podstawą założenia autorów jest publikacja Prosser 2003 (przywoływana tylko w analizie ekonomicznej (AE)), nie dotycząca bezpośrednio wnioskowanego produktu leczniczego, ani komparatora. Autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali w obliczeniach użyteczność oszacowaną dla ogółu społeczeństwa, mimo, że były dostępne również wyniki oszacowane w populacji chorych na SM i różniły się one znacznie od tych wskazanych przez osoby zdrowe. Wyniki tej publikacji są kwestionowane przez NICE, który stwierdza że jedynie 30% może odczuwać niedogodności wynikające z drogi podania i w związku z tym średnie obniżenie jakości życia jest dużo niższe. Opisane wyżej czynniki skutkują w tym wypadku dużą niepewnością oszacowań.
- Sposób modelowania przedstawiony przez wnioskodawcę nie odzwierciedla warunków realnego stosowania leku po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, gdyż wnioskuje się o I linię leczenia w PL, która według jego zapisów może być stosowana aż do zaobserwowania braku skuteczności leczenia. W obliczeniach założono, iż terapia w programie trwa ok. 7,13 lat (czas określony na podstawie maksymalnego czasu trwania terapii TER w badaniach klinicznych włączonych do AKL, który wynosił 372 tyg.), co uznano za granicę potwierdzonej skuteczności. Należy podkreślić jednak, że obserwacji tej dokonano dla populacji 40 pacjentów w badaniu, co wpływa na zwiększenie niepewności oszacowań. Po tym okresie leczenie TER jak i IFNB-1a s.c. zostaje zaprzestane, a przedłożony model zakłada jedynie możliwość naturalnego postępu choroby. Należy wskazać, że w sytuacji gdy leczenie pierwszej linii staje się nieskuteczne, pacjenci w ramach systemu mają możliwość skorzystania z kolejnej linii leczenia, czego w modelowaniu w ogóle nie uwzględniono. Ponadto, ze względu na przyjętą strukturę modelu (model deterministyczny) oraz dostępne dane nie było możliwe uwzględnienie prawdopodobieństwa wyłączenia chorego z PL ze względu na stan niepełnosprawności określony w skali EDSS > 4,5 pkt czy też przejścia do postaci wtórnie postępującej SM. Przy założeniu przebywania chorego we wnioskowanym PL przez 7,13 lat (w analizie podstawowej), w przeprowadzonym modelowaniu stan EDSS

przekraczający 4,5 pkt jest osiągnięty dopiero po 12 latach, wobec czego także koszty leczenia pierwszej linii mogą być niedoszacowane. Aby zachować spójność założeń dotyczących horyzontu czasowego względem modelowanej terapii, należałoby skrócić horyzont do czasu, w którym interwencje są rzeczywiście stosowane, lub uwzględnić kolejne linie leczenia w celu zachowania horyzontu dożywnotnego.

- W analizie ekonomicznej wnioskodawca nie uwzględnił w obliczeniach możliwych instrumentów dzielenia ryzyka dla komparatorów, natomiast w analizie wpływu na budżet uwzględnił tego rodzaju dane, co powoduje niespójność w podejściu do obliczeń.

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

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

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne (RCT) dowodzące przewagi przedmiotowego leku nad jedną z technologii medycznych dotychczas refundowaną we wnioskowanym wskazaniu (interferon beta-1a), w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym nie zachodzą okoliczności opisane art. 13 ust 3 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.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii teryflunomidem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Dodatkowo przedstawiono wyliczenia z perspektywy społecznej.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Aubagio stosowanego w ramach programu lekowego wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z RRMS wzrosną w kolejnych analizowanych latach do poziomu 307,9 mln i 389,4 mln zł, natomiast w perspektywie wspólnej - 375,32 mln i 471,91 mln zł.

Szacowane koszty refundacji leku Aubagio wynoszą [redacted] drugim roku analizy, zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej. W wariantcie podstawowym, szacowane wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego wyniosą w I i II roku analizy 17,21 mln zł i 34,43 mln zł odpowiednio, natomiast w perspektywie wspólnej - 17,20 mln zł i 34,41 mln zł odpowiednio.

Obliczenia Agencji uwzględniające:

- Wariant A - liczbę pacjentów stosujących Aubagio na poziomie wskazanym przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii (ok. 150 os. gdyż z uwagi na możliwą teratogenność wnioskowanej technologii konieczne jest stosowanie antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym, co wiąże się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta i może ograniczać liczebność populacji chorych) i koszt komparatorów na podstawie komunikatu NFZ (DGL)
- Wariant B - liczbę pacjentów stosujących Aubagio na poziomie wskazanym przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii i koszt komparatorów na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

sugerują, że inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Aubagio w ramach proponowanego PL mogą wynieść w pierwszym i drugim roku analizy odpowiednio:

- 4,59 mln zł i 9,18 mln zł w wariantcie A,
- 2,19 mln zł i 4,39 mln zł w wariantcie B, przy założeniu zawężenia populacji.

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

- Brak jest precyzyjnych danych dotyczących liczby pacjentów postacią RRMS. Wnioskodawca oparł swoje szacunki o średnią ze skorygowanych wskazań ankietowanych ekspertów klinicznych. Nie wykorzystano danych NFZ dot. liczby chorych leczonych w realizowanym programie lekowym, które byłyby znacznie bardziej wiarygodnym źródłem danych wykorzystywanych do ekstrapolacji na kolejne lata.
- Całkowitą roczną liczbę chorych nowo włączanych do PL wnioskodawca oszacował w oparciu o kilka źródeł, przy czym wątpliwe są wartości przyjęte dla wariantu maksymalnego i prawdopodobnego. W wariantcie maksymalnym założono, że liczebność populacji będzie odpowiadała średniej wyciągniętej z danych przedstawionych w publikacji Potemkowski 2009 (tj. 1 400 osób), gdzie wskazano że w Polsce na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym zapada od 1 100 do 1 700 chorych rocznie. Natomiast liczbę nowo włączanych chorych w wariantcie prawdopodobnym określono jako średnią z wartości przyjętych w wariantcie minimalnym i maksymalnym. Przyjęcie w wariantcie maksymalnym górnej wartości zamiast średniej (tj. 1 700 osób), skutkuje też zwiększeniem populacji w wariantcie prawdopodobnym, która w takim przypadku wynosiłaby 1 448 osób, a więc 150 osób więcej, co może mieć istotny wpływ na stopień obciążenia budżetu płatnika.
- Liczebność populacji, która będzie stosowała lek Aubagio została oszacowana przez wnioskodawcę na podstawie zakładanej wielkości sprzedaży refundowanej leku Aubagio (I rok - 1414 opakowań, II rok - 5678 opakowań) i wyliczeniu na tej podstawie liczby chorych leczonych w każdym roku (w wariantcie prawdopodobnym 108 chorych w I roku, 435 chorych w II roku). Założenia te przyjęto arbitralnie, bez podania uzasadnienia i de facto stanowiły one oszacowanie w wariantcie sprzedażowym, co mogło nie odpowiadać rzeczywistej populacji chorych.

Dodatkowo przejęcie rynku po równo od pozostałych leków refundowanych obecnie w I linii leczenia MS na poziomie 1,76% w I roku i 5,02% w II roku wydaje się zbyt małe, tym bardziej, że wnioskodawca w swoich analizach mocno akcentuje fakt, że TER jest wygodniejszy dla pacjenta z uwagi na drogę podania, a także, iż część pacjentów wybierze terapię TER z wygody/obawy przed iniekcjami.

W uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił nowe oszacowania, które opierały się na przeprowadzonej wśród trzech ekspertów ankiecie telefonicznej. Nowe oszacowanie liczebności pacjentów nowo włączanych do PL wykazały, że lek stosowany będzie u 551 i 1 103 pacjentów w kolejnych latach analizy co stanowi odpowiednio ponad 5 i 2,5-krotny wzrost liczby nowo włączanych pacjentów stosujących TER w stosunku do wartości przedstawionych pierwotnie. Należy przy tym podkreślić, iż odpowiedzi ekspertów znacząco różniły się między sobą (wartości odsetka chorych rozpoczynających leczenie, którzy będą przyjmowali TER wahają się od ■ do ■%), zaś do obliczeń przyjęto średnią (42,5%), która odbiega w dużym stopniu od wyjściowych oszacowań eksperckich. Dodatkowo, sama metodologia przeprowadzenia ankiety budzi duże wątpliwości.

Należy mieć również na uwadze, że na rozbieżność oszacowań może mieć wpływ również dostęp pacjentów do leczenia. Część pacjentów oczekuje na włączenie do programu lekowego (wobec czego nie jest wykazywana w danych NFZ dot. realizacji programu lekowego), a część może być leczona w ramach prowadzonych badań klinicznych. Dodanie do refundowanych opcji terapeutycznych kolejnego leku w leczeniu MS może nie mieć przełożenia na poprawę sytuacji pacjentów, ponieważ nie wiąże się z poprawą dostępu do świadczeń, które z uwagi na wysokość kontraktów poszczególnych placówek ochrony zdrowia z NFZ mogą być limitowane.

- Analiza nie uwzględnia sytuacji, w której pacjenci leczeni obecnie w ramach PL zdecydowaliby się/byliby zmuszeni (ze względu np. na nietolerancję) na zmianę dotychczasowej terapii na leczenie TER.
- Wnioskodawca wskazuje, że konieczne było modelowanie kosztów, które w jego opinii zależą od efektów terapii, tj. zmian w stopniu niepełnosprawności w skali EDSS i rocznej częstości rzutów. Takie podejście nie znajduje uzasadnienia, ponieważ w obu grupach w badaniu TENERE:
 - roczna częstość rzutów była podobna (różnice nieistotne statystycznie), więc koszty ich leczenia powinny być zbliżone, a więc nie będą stanowić kosztów różniących,
 - zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS była zgodnie z założeniem wnioskodawcy podobna, wobec czego zależące od niej koszty leczenia objawowego nie będą miały istotnego wpływu na wyniki i stanowią koszty nieróżniące;
- Długość leczenia została przyjęta na podstawie publikacji Ebers 2010 (publikacja nie uwzględniona w analizie klinicznej) i wynosi 8,9 roku, co jest odstępstwem od założeń co do długości terapii przyjętymi na potrzeby analizy ekonomicznej i maksymalnej długości obserwacji w badaniach przedstawionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.
- W obliczeniach uwzględniono części opakowań zamiast całych opakowań, co skutkuje niższym niż w rzeczywistości kosztem leku.
- Na podstawie opinii eksperckich wnioskodawca przyjął założenie, że IFNB-1a i.m., IFNB-1b oraz GA będą miały podobną skuteczność co teryflunomid, jednak w analizie klinicznej nie przedstawiono żadnych dowodów naukowych potwierdzających tą tezę, co w konsekwencji ogranicza wiarygodność wykonanych oszacowań.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10 G 35)” obejmuje pacjentów od 18 r.ż. (co jest zgodne z ChPL) w porównaniu do realizowanego aktualnie programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”, w którym finansowane są interferon beta i octan glatirameru, gdzie minimalny wiek pacjenta określono na 12 lat. Z uwagi na możliwą teratogenność do istotnych zmian należy też poszerzenie kryteriów kwalifikacji do leczenia o zapis dot. obowiązku stosowania skutecznej metody antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.

W przeciwieństwie do pozostałych leków stosowanych w I linii leczenia, w kryteriach uniemożliwiających włączenie do programu nie uwzględniono punktu „inne przeciwwskazania wymienione w ChPL”.

Badania przy kwalifikacji zostały rozszerzone o test ciążowy u pacjentek w wieku rozrodczym oraz pomiar ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze w propozycji PL wnioskodawcy podlega także monitorowaniu co 3 miesiące, czego nie uwzględnia aktualny PL.

Kryteria wyłączenia z proponowanego programu, określone dla terapii teryflunomidem, obejmują takie same zapisy jak w przypadku kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu oraz dodatkowo:

- przejście w postać wtórnie postępującą – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 mies., nie związane z aktywnością rzutową,
- stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji),
- podejrzenie uszkodzenia wątroby – przerwanie leczenia teryflunomidem należy rozważyć, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN).

W przypadku trzeciego kryterium, dla leczenia IFNB GGN musi zostać przekroczona pięciokrotnie, aby pacjent został wyłączony z leczenia.

Należy wskazać, że kryterium wyłączenia do proponowanego programu, w którym górna granica oceny w skali EDSS określona została na 4,5, natomiast w badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Aubagio, początkowa ocena stanu zdrowia pacjentów wynosiła $\leq 5,5$, co może sugerować, iż teryflunomid będzie skuteczny również w tej populacji pacjentów.

Ponadto w zapisach PL nie zawarto informacji dot. postępowania w przypadku konieczności szybkiej eliminacji teryflunomidu z organizmu za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywnego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu do ustawy o refundacji zapisu o obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku, finansowanego ze środków publicznych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (wskazanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), przy wydaniu kolejnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z założeniem autorów analizy racjonalizacyjnej

wnioskodawcy kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

W wyniku wdrożenia rozwiązania zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej, wnioskodawca szacuje uwolnienie środków w budżecie płatnika publicznego w wysokości około 58,86 mln PLN, co pokrywa wzrost wydatków publika publicznego związany z refundacją leku Aubagio.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, w typ postaci rzutowo-remisyjnej, wydanych przez: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2012), Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG 2006, 2008), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2012), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2013), Association of British Neurologists (ABN 2009), Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF 2010), Royal Australian College of General Practitioners (RACGP 2011), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013, American Academy of Neurology (AAN 2002, 2011).

W terapii postaci rzutowo-remisyjnej SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a/ IFNB-1b lub octanu glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi (NICE 2013, PTN 2012) mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB). W przypadku wystąpienia nietolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć inne metody terapii, np. leczenie natalizumabem.

Odnaleziono też 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się bezpośrednio do zastosowania produktu leczniczego Aubagio w leczeniu stwardnienia rozsianego: CADTH 2013 oraz Broadley 2014.

Teryflunomid nie był rekomendowany przez Health Canada, ponieważ nie był zatwierdzony w leczeniu RRMS w trakcie wydawania rekomendacji CADTH 2013. Wskazano jednak na podobną skuteczność w redukowaniu częstości rzutów jak interferony i octan glatirameru (30%) i podobny profil bezpieczeństwa.

Zgodnie z wytycznymi Broadley 2014 teryflunomid jest jedną z zalecanych opcji leczenia dla pacjentów z aktywną rzutowo-remisyjną postacią SM. Lek ten nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży. Wskazano także na jeden z niepożądanych efektów jego stosowania jest limfopenia i może on podwyższać poziom enzymów wątrobowych.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dla teryflunomidu wydanych przez: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH – CDEC 2014), Haute Autorité De Santé (HAS 2014), Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC 2014), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2014), Scottish Medicines Consortium (SMC 2014), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2013, 2012).

Większość z odnalezionych rekomendacji była pozytywna, poza pierwszą rekomendacją PBAC I stanowiskiem CADTH, w którym to wskazano, iż przy dostępnych dowodach klinicznych (braku dowodów na IS przewagę TER nad innymi standardowymi DMT w odniesieniu do skuteczności), wnioskowana cena sprawia, że TER jest kosztowo-nieefektywny.

Należy podkreślić, że rekomendacje NICE i SMC pozytywnie rekomendują zastosowanie TER, z wyjątkiem wysoce aktywnej i szybko postępującej postaci choroby.

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

- jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano),
- najczęściej jest finansowany z 100% odpłatnością.

- w 8 krajach finansowanie produktu leczniczego Aubagio jest związane z dodatkowymi ograniczeniami:
 - współpłatność pacjenta (Austria, Finlandia, Niemcy),
 - udokumentowane wskazanie RRMS (Finlandia, Holandia, Szwajcaria, Wielka Brytania),
 - na podstawie opinii eksperta klinicznego (Szwajcaria, Szwecja),
 - na podstawie osobnych regulacji właściwych dla wszystkich leków, stosowanych w leczeniu SM (Włochy).
- nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 26.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-4610-445(5)/KK/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Aubagio, teriflunomide, tabl. powł., 14 mg, 28 tabl., kod EAN 5909991088170 w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Aubagio (teriflunomide), EAN 5909991088170, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Aubagio (teriflunomide), EAN 5909991088170, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-6/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Aubagio (teriflunomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35). Analiza weryfikacyjna.
3. Agnieszka Guzik, Andrzej Kwolek, Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie, Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie Rzeszów 2015, 1, 55–62