



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Plegridy (peginterferon beta-1a)
w ramach programu lekowego:
*„Leczenie stwardnienia rozsianego
peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”*
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTMiT-OT-4351-12/2015

Data ukończenia: 22 maja 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Biogen Idec Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Biogen Idec Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Biogen Idec Limited.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AAN - American Academy of Neurology
ABN - Association of British Neurologists
AE – analiza ekonomiczna Wnioskodawcy
AKL – analiza kliniczna leczenia
ALT - ang. <i>alanine aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST - ang. Aspartate Aminotransferase; Aminotransferaza asparaginianowa
AR – analiza racjonalizacyjna
ARR – ang. <i>annual relapse rate</i> , roczna częstość rzutów choroby
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWB – analiza wpływu na budżet Wnioskodawcy
AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEDAC - Canadian Expert Drug Advisory Committee
CHB – cena hurtowa brutto
CI - ang. <i>Confidence Interval</i> ; przedział ufności
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CrI - ang. <i>Credible Interval</i> ; przedział wiarygodności
CZN – cena zbytu netto
DMT – ang. <i>disease modifying treatment</i> , leczenie modyfikujące przebieg choroby
EDSS – ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> , Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go
EDO - ang. Every Other Day; co 2. dzień
EFTA – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA – europejska agencja leków (ang. European Medicines Agency)
EQ-5D VAS - ang. <i>Euro-Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; kwestionariusz oceny jakości życia w 5 obszarach i ze skalą wizualno-analogową;
FDA – ang. <i>Food and Drug Administration</i> , Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FMDA – brak aktywności choroby (ang. <i>Freedom from Measured Disease Activity</i>)
FS – ang. <i>functional system</i> , układ czynnościowy
GA – ang. <i>glatiramer acetate</i> , octan glatirameru
Gd – gadolin
GGN – górna granica normy
GRADE - ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; skala oceny siły dowodów naukowych
HR – ang. hazard ratio, hazard względny
i. m. – łac. <i>injectio intramusculari</i> , iniekcja domięśniowa
ICUR – ang. <i>incremental cost utility ratio</i> , inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności
IRF - Institut for Rational Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose
IFNB – interferon beta
INFB-1a – interferon beta-1b
INFB-1b – interferon beta-1a
IS – istotny statystyczne
ITT – ang. <i>intention-to-treat</i> , populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD – ang. <i>mean difference</i> , średnia różnic
MR - ang. <i>Mean Ratio</i> ; średni stosunek
MRI – ang. <i>magnetic resonance imaging</i> , obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MS, SM – ang. <i>multiple sclerosis</i> / łac. <i>sclerosis multiplex</i> , stwardnienie rozsiane
MSFC – ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> , Złożona Skala Oceny Czynności/ Sprawności w stwardnieniu rozlanym
MSTCG - Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group
MTC – ang. <i>mixed treatment comparison</i> , metoda metaanalizy sieciowej
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE – ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , Brytyjska Agencja HTA
OR - ang. <i>odds ratio</i> ; iloraz szans
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PEG-IFN – peginterferon beta-1a
Pismo ws. minimalnych – pismo znak: PLR.4600.252.(13).2015/MKR z dnia 15.04.2015 r. przekazane Wnioskodawcy przez MZ, w którym wskazano niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, analiz HTA względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań

PL – program lekowy „Leczenia stwardnienia rozlanego(ICD 10 G 35)”

PLC - placebo

PPMS – ang. *primary progressive multiple sclerosis*, pierwotnie postępujaca postać stwardnienia rozlanego

PRMS – ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*, pierwotnie postępujaca postać stwardnienia rozlanego z rzutami

PSUR – ang. *Periodic Safety Update Reports*, okresowy rejestr dzialań niepożądanych

PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne

RACGP - Royal Australian College of General Practitioners

RB - ang. *Relative Benefit*, korzyść względna

RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomised Clinical Trial)

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne

RP – Rada Przejrzystości

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

RSS – ang. *risk sharing scheme*, instrument podziału ryzyka

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

SD – ang. *standard difference*, odchylenie standardowe

SE – ang. *standard error*, błąd standardowy

SMC – Scottish Medicines Consortium

SPMS – ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, wtórnie postępujaca postać stwardnienia rozlanego

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UCZ – urzędowa cena zbytu

UE – Unia Europejska

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

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

Q2W – stosowanie peginterferonu beta-1a co dwa tygodnie

Q4W – stosowanie peginterferonu beta-1a co cztery tygodnie

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	16
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	20
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	20
2.5.2. Status rejestracyjny	21
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3. Ocena analizy klinicznej	23
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	47
4. Ocena analizy ekonomicznej	49
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	49
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	53
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	55
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	59
5. Ocena analizy wpływu na budżet	59
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	63

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	63
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	68
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	68
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	69
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	71
9.1. Rekomendacje kliniczne	71
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	71
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	71
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	72
11. Opinie ekspertów.....	73
12. Kluczowe informacje i wnioski	77
13. Źródła.....	82
14. Załączniki	84

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

PLA.4600.111.1.2015.KK
z dnia 23.03.2015 r.

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Leki:

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

Wnioskowane wskazanie:

Kryteria kwalifikacji do leczenia peginterferonem beta-1a:

- 1) wiek od 18 roku życia;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozlanego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu;
- 3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozlanego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją;
- 4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3;
- 5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie

Komentarz Agencji: Wnioskodawca wnioskuję o włączenie przedmiotowego leku do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”.

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

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

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

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

•



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK

NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Biogen Poland Sp. z o.o.,
ul. Poleczki 35,
02-822 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Biogen Idec Limited
Innovation House,
70 Norden Road
SL6 4AY, Berkshire, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

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

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

stosowanych w leczeniu dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G 35)", został przekazany do Agencji dnia 23 marca 2015 r. pismem znak PLA.4600.111.1.2015.KK, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Pismem z dnia 15 kwietnia 2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-12/KP_MDa/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 15 kwietnia 2015 r., znak PLR.4600.252.(13).2015/MKR, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Biogen Idec Poland Sp. z o. o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 07.05.2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.252.(14).2015/MKR, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy.

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

- ██████████, „Plegridy® (peginterferon beta-1a) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego” – Analiza Problemu Decyzyjnego (APD), Centrum HTA, Kraków, listopad 2014;
- ██████████, „Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru” - Analiza Kliniczna (AK) – Przegląd Systematyczny Badań, Centrum HTA, Kraków, kwiecień 2015;
- ██████████, „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich” – Analiza Ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, marzec 2015;
- ██████████, „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego” – Analiza Wpływu na System Ochrony Zdrowia, Centrum HTA, Kraków, marzec 2015;
- ██████████, „Stosowanie produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego” – Analiza Racjonalizacyjna, Centrum HTA, Kraków, kwiecień 2015.

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

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

Produkt leczniczy Plegridy (peginterferon beta-1a) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji były inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego (SM). Dotyczyły one technologii finansowanych obecnie ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”: octanu glatirameru (produkt leczniczy Copaxone), interferonu beta-1a (Avonex – podanie domięśniowe i Rebif – podanie podskórne) oraz interferonu beta-1b (produkt leczniczy: Betaferon i Extavia). Oceniano również substancje czynne fumaran dimetylu (produkt leczniczy Tecfidera) oraz teryflunomid (produkt leczniczy Aubagio), które uzyskały negatywną rekomendację Prezesa Agencji i zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ nie są finansowane ze środków publicznych.

Szczegółowe przedstawienie powyższych stanowisk znajduje się w poniższej tabeli.

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Interferon beta-1a (Avonex, Rebif)		
<p>Stanowisko RP nr 204/2014 z dn. 7 lipca 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 167/2014 z dn. 7 lipca 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), (...) we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, z wydawaniem go pacjentom bezpłatnie w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne. (...)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie interferonów, w tym interferonu beta-1a jest powszechnie akceptowaną i przyjętą technologią we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Na podstawie wielośrodkowego badania randomizowanego o wysokiej jakości oraz licznych, kilkunastoletnich obserwacyjnych badań klinicznych udokumentowano, że stosowanie interferonów w I linii leczenia, w tym także interferonu beta-1a, wpływa m. in. na zmniejszenie średniej liczby rzutów choroby (wydłuża czasokres między rzutami), na ich przebieg oraz opóźnia lub łagodzi progresję objawów neurologicznych, a tym samym stopnia niepełnosprawności. Niższy jest wskaźnik konwersji choroby w postać postępującą. Nie bez znaczenia pod tym względem jest możliwość stosowania wyższej dawki interferonu beta-1a, zagwarantowanej we wnioskowanej postaci leku Rebif. (...)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), (...), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami, w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rebif (interferonum beta-1a), (...), we wskazaniu: leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, z wydawaniem go pacjentom bezpłatnie, w okresie dłuższym niż 60 miesięcy, pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne.</p> <p>Wydłużenie okresu leczenia pacjenta w ramach znowelizowanego programu lekowego z zastosowaniem wnioskowanej technologii wiąże się ze znacznym wzrostem wydatków ze strony płatnika publicznego. Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający dla zapewnienia efektywności kosztowej terapii. W celu uzyskania takiej efektywności z chwilą wydłużenia czasu podawania leku, wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców.</p> <p>Wprowadzenie wnioskowanej zmiany do programu lekowego, polegającej na wydłużeniu terapii ponad 60. miesiąc, nie może się wiązać z zaostreniem kryteriów włączenia chorych do programu.</p>
<p>Stanowisko RP nr 131/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 116/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (interferon beta1a), (...) we wskazaniu: ocena zasadności prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. preparatem Avonex (interferon-beta1a i.m.) w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem określenia kryteriów zakończenia leczenia, w razie braku skuteczności leczenia, analogicznie do kryteriów określonych przez NICE w 2013 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenia w I linii. (...)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Avonex (interferon-beta 1a), (...), w prowadzeniu leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. w ramach programu lekowego: „Leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. IFNB-1a w RRMS.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego. Zastosowanie IFNB (w tym wnioskowanej technologii) jest terapią pierwszego wyboru w leczeniu RRMS. (...)</p>
Interferon beta-1b (Betaferon, Extavia)		
<p>Stanowisko RP nr 221/2014 z dn. 21 lipca 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 172/2014 z dn. 21 lipca 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b), (...), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10: G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenia SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy), (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie - pod warunkiem potwierdzenia w każdym z przypadków, że terapia jest skuteczna i bezpieczna, w oparciu o powszechnie przyjęte kryteria kliniczne. Rada nie wnosi uwag do programu lekowego. Rada wnosi o przedstawienie instrumentu podziału ryzyka, zapewniającego uzyskanie poziomu efektywności kosztowej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b), (...), w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5. Interferonum beta 1b, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10: G35)”, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe wskazują na zasadność wprowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy interferonem beta-1b w terapii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 mies. Interferonem beta-1b w leczenie stwardnienia rozsianego.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego. Zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (...), zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego. Leczenie interferonem beta-1b powinno być kontynuowane tak długo jak utrzymuje się jednoznaczny efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane. Jednak ostrożna i dokładna kwalifikacja pacjentów do programu lekowego jest wskazana i konieczna, gdyż wysokie koszty leku i znaczna grupa potencjalnych chorych prowadzi do zaangażowania olbrzymich środków finansowych NFZ.</p> <p>Rada zwraca uwagę, że koszt ICUR (...) jest wyższy w oszacowaniu AOTM, niż przedstawiony przez wnioskodawcę i przekracza próg efektywności kosztowej zapisany w ustawie.</p>	<p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest argumentów przeciw finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego produktu leczniczego bez ograniczeń długości trwania terapii. Zastosowanie wnioskowanej technologii jest terapią I-ego wyboru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (...), zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego.</p> <p>Także polskie i zagraniczne rekomendacje kliniczne podkreślają, że leczenie interferonem beta-1b powinno być kontynuowane tak długo, jak utrzymuje się jednoznaczny efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane.</p>
<p>Stanowisko RP nr 174/2014 z dn. 9 czerwca 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 147/2014 z dn. 9 czerwca 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b), (...), powyżej 60 miesięcy, we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby, w ramach (...) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada nie wnosi uwagi do programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Betaferon (interferon beta-1b) jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w I linii leczenia stwardnienia rozsianego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkunastoletnim została częściowo wykazana w badaniach klinicznych i uważa się iż u części osób terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, (...), w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (...) i wydawanie go pacjentom w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60 miesięcy terapii, we wskazaniu: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby.</p> <p>W opinii polskich ekspertów klinicznych, finansowanie terapii produktem leczniczym Betaferon powyżej 60 miesięcy, jest celowe pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia</p>
Interferony beta		
<p>Stanowisko RK nr 86/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 71/2011 z dn. 26 września 2011 r.¹</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje pozytywne stanowisko odnośnie finansowania leków stosowanych w programie. Zmiany w zapisach TPZ dotyczą min. obniżenia wieku dla terapii poniżej 16 roku życia i wydłużenia maksymalnego czasu leczenia do 5 lat.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozsianego”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (...).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, Wnioskowany projekt programu zdrowotnego poprawia obecną sytuację w zakresie dostępu pacjentów do terapii, poprzez rozszerzenie grupy docelowej. Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że leki stosowane w terapii stwardnienia rozsianego w ramach przedmiotowego programu są skuteczne (istotnie redukują liczbę rzutów choroby i opóźniają jej progresję) oraz stosunkowo bezpieczne. (...)</p>

¹ [dla interferonów beta oraz octanu glatirameru, w tym produktów leczniczych: Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Copaxone – przyp. analityka]

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 85/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 70/2011 z dn. 26 września 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Negatywne stanowisko Rady ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji tego programu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych, świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, mając na uwadze prace nad nowelizacją programu zdrowotnego „leczenie stwardnienia rozlanego”, oraz zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (...), świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie stwardnienia rozlanego” w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących.</p> <p>Obecnie obowiązujący program zdrowotny wymaga wprowadzenia zmian ukierunkowanych na zwiększenie dostępności pacjentów do przedmiotowej terapii.</p>
<p>Uchwała RK nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r.</p>	<p><u>Uchwała:</u> Rada rekomenduje finansowanie Interferon beta 1-a ze środków publicznych pod następującymi warunkami: ograniczenia kosztów zakupu leków; ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną; prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Interferon beta-1a to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności.</p>	<p>n.d.</p>
Octan glatirameru (Copaxone)		
<p>Stanowisko RP nr 130/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p> <p>Rek Prezesa Agencji nr 117/2014 z dn. 5 maja 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru), (...) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozlanie w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. (...)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozlanego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została dokładnie określona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z MS.</p> <p>W opinii wszystkich krajowych ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej SM powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia (...)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Copaxone (...) we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozlanie w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia stwardnienia rozlanego (MS). Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niepełnosprawności pacjentów. Większość obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych zaleca stosowanie terapii tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych.</p>
<p>Stanowisko RP nr 47/2012 z dn. 13 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 39/2012 z dn. 13 sierpnia 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie stwardnienia rozlanego”, z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta”, z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu dla octanu glatirameru.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego”.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozlanego octanem glatirameru”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego”. Prezes Agencji uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Uchwała RK Nr 42/11/2008 z dn. 6 sierpnia 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych Copaxonu (octan glatirameru) w leczeniu II rzutu stwardnienia rozsianego w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami α lub β, a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Octan glatirameru ma efektywność kliniczną podobną do interferonów, korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych charakteryzujących przebieg choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii stwardnienia rozsianego. Istnieje grupa pacjentów, którzy nie tolerują leczenia interferonami lub leczenie to jest u nich nieskuteczne. (...)</p>	<p>bd</p>
Fumaran dimetylu (Tecfidera)		
<p>Stanowiska RP nr 351/2014 i 352/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 250/2014 z dnia 1 grudnia 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecfidera (...), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego u dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Obecnie, dobrej jakości dowody naukowe wskazują na skuteczność fumaranu dimetylu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w porównaniu z placebo. Co istotne, jest to lek stosowany doustnie. Brak jest dowodów naukowych dobrej jakości, pochodzących z bezpośrednich badań porównawczych, wskazujących jednoznacznie na przewagę leczenia fumaranem dimetylu nad komparatorami stosowanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego. (...) Brak jest wyników obserwacji długoterminowej chorych leczonych fumaranem dimetylu. Porównania z innymi komparatorami mają wyłącznie charakter pośredni (...). W analizach farmakoekonomicznych zwraca uwagę bardzo wysoki koszt terapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tecfidera (...), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Obecnie, na temat efektywności klinicznej fumaranu dimetylu względem aktywnej terapii w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, można wnioskować jedynie na podstawie wyników porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej, które ze względu na ograniczenia metodyczne mogą być obciążone pewnym stopniem niepewności. Prezes Agencji zwraca uwagę na konieczność przeprowadzenia badań klinicznych nakierowanych na porównanie skuteczności fumaranu dimetylu z aktywnym komparatorem, w których jednoznacznie potwierdzono by skuteczność fumaranu dimetylu.</p> <p>Dodatkowo, Prezes Agencji zwraca uwagę na wysoki koszt terapii fumaranem dimetylu w porównaniu do innych refundowanych obecnie technologii lekowych w ocenianym wskazaniu. (...)</p>
Aubagio (teryflunomid)		
<p>Stanowisko RP nr 50/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r.</p> <p>Rek. Prezesa Agencji nr 30/2015 z dnia 13 kwietnia 2015 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Aubagio (teryflunomide), (...), w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, we wskazaniu: I-sza linia leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność teryflunomidu w odniesieniu do innych leków stosowanych w I linii leczenia dorosłych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym tj. do octanu glatirameru oraz interferonu beta-1b. (...)</p> <p>Badania rejestracyjne wskazują na skuteczność teryflunomidu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, w porównaniu z placebo (...). Z pojedynczego badania, wykonanego na niewielkiej populacji chorych, porównującego teryflunomid z interferonem beta-1a s.c. (badanie TENERE), wynika, że skuteczność obu technologii była podobna. (...) Zaletą leku jest jego doustna droga podania, ale należy podkreślić, że teryflunomid obciążony jest specyficznymi czynnikami ryzyka takimi jak: teratogenność, zwiększenie ciśnienia tętniczego, łysienie. Charakteryzuje się długim okresem półtrwania (około 19 dni), co utrudnia kontrolę ewentualnych działań niepożądanych oraz zwiększa możliwość interakcji lekowych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Aubagio (...), stosowanego w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10: G35)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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 beta1-a w rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (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. (...)</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<i>Przy braku dowodów na wyższą korzyść kliniczną teryflunomidu względem innych dostępnych opcji terapeutycznych, bardzo wysoki koszt terapii teryflunomidem nie jest uzasadniony. (...)</i>	

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozlane

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

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

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

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

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

Źródło: Szczekliak 2014


Epidemiologia

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

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

Źródło: Pugliatti 2006, Pierzchała 2009, Loma 2011

Tabela 2. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
<p>Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik – Psujek Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Neurologii</p>	<p>W Polsce brak szerokich badań epidemiologicznych oceniających populację chorych na stwardnienie rozlane. Badania przeprowadzone wycinkowo w różnych częściach Polski oceniające wskaźniki chorobowości podają w zależności od metodyki badania chorobowość od 45 do 120/100 000 mieszkańców. Średnio 75/100 000 mieszkańców. Zatem można szacunkowo przyjąć, że w Polsce jest około 30 000 pacjentów chorujących na stwardnienie rozlane. Te dane mogą być niepełne, ponieważ badania epidemiologiczne prowadzone od wielu lat w krajach o potencjalnie podobnym ryzyku pojawienia się stwardnienia rozlanego wykazują znacznie większą chorobowość (Niemcy 149/100 000, Czechy 130/100 000). Około 50% chorych wymaga leczenia immunomodulacyjnego.</p>
	<p>Plegridy jest wskazany do stosowania u pacjentów z rzutowo-remisywną postacią stwardnienia rozlanego. Dane epidemiologiczne (Potemkowski 2009) podają dość dużą rozpiętość zapadalności (1100-1700 przypadków rocznie).</p> <p>Wg posiadanych przez PTZR danych corocznie diagnozuje się około 1100-1200 pacjentów z tą postacią choroby. Dane PTZR bazują na podejmowanych w ubiegłym roku interwencjach w celu zapewnienia kontynuacji terapii u pacjentów, u których leki tzw I rzutu okazały się</p>

Ekspert	Dane epidemiologiczne
	skuteczne, jednak z powodu administracyjnego ograniczenia czasu terapii (do 60 miesięcy) byli zagrożeni jej utratą. Wiemy, iż pacjentów w takiej sytuacji w ubiegłym roku było około 1100. (...)

Etiologia i patogeneza

Istotę choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny ośrodkowego układu nerwowego prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego (...). Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ następnie CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendroglu i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych. (...) „W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej znaczenie odgrywają geny wrażliwości i odporności na SM powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej. Zwiększona częstość występowania schorzenia u członków rodzin zdaje się potwierdzać teorię o podłożu genetycznym choroby. Za dodatkowe potwierdzenie tej teorii uznać należy współwystępowanie SM u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych”.

Źródło: Losy 2013, Szczekliki 2014

Klasyfikacja

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

- rzutowo-remisyjną (ang. *relapsing-remmitting MS*, RRMS),
- pierwotnie postępującą (ang. *primary progressive MS*, PPMS),
- wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive MS*, SPMS), rozwijającą się w przebiegu RRMS, postępującą z nakładającymi się rzutami,
- pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Objaw	Częstość występowania (%)	
	kiedykolwiek	na początku choroby
niedowłady piramidowe	90	25
zaburzenia czucia	85	35
zaburzenia koordynacji	70	15
zaburzenia kontroli zwieraczy	65	1
zaburzenia ostrości widzenia	60	15
zawroty głowy	60	25
oczopląs	50	5
skurcze mięśniowe	50	1
zespół zmęczeniowy	50	2
podwójne widzenie	30	8
dyzartria	25	1
dysfagia	10	0

Ponadto istnieją warianty SM, charakteryzujące się gorszym niż postać klasyczna rokowaniem. Należą do nich:

- postać Marburga, czyli wariant choroby ciężki, szybko postępujący (w ciągu kilku dni lub kilku tygodni), prowadzący do niepełnosprawności łącznie ze zgonem na tle niedowładu czterokończynowego, z zajęciem ośrodka oddechowego w pniu mózgu;
- neuropatia Devica, od postaci typowej odróżniająca się lokalizacją ognisk demielinizacji w rdzeniu kręgowym; typowo występuje zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego; 30% chorych w krótkim czasie umiera z powodu zajęcia ośrodka oddechowego i wystąpienia zaburzeń oddychania, u pozostałych przebieg choroby ma najczęściej charakter rzutowo-remisyjny.

Obraz kliniczny

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

Źródło: Losy 2013, Selmaj 2005

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

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

Nazwa skali	Opis skali
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) EDSS	Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali: 0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku); 1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS; 2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1); 2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1);

² <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/20> (data dostępu:24.04.2015)

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

Diagnostyka

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

W diagnostyce SM w celu wykazania rozproszenia ognisk uszkodzenia w przestrzeni i w czasie stosuje się:

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza wpływ choroby na ruch, odruchy i umiętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. *magnetic resonance imaging*, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego);

- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – (ang. *evoked potentials*, wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne).

Źródło: *Diagnoza - wstęp do stwardnienia rozlanego (SM) 2008*³

Do diagnostyki SM stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja Polmana et al.).

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenia modyfikującego przebieg choroby, mającego na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, leki immunosupresyjne;
- 3) leczenia objawowego, związanego ze znoszeniem objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Źródło: *Szczeklik 2014, Losy 2013*

Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą, charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

Źródło: *Szczeklik 2014*

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	<ul style="list-style-type: none"> •Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520441970 •Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 63 µg; 94 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520437201 •Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520442274 •Plegridy, roztwór do wstrzykiwań, 125 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, kod EAN: 0646520442113
Substancja czynna	peginterferon beta-1a
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Mechanizm działania peginterferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozlanego nie został do końca poznany. Produkt Plegridy wiąże się z receptorem interferonu typu I na powierzchni komórek, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do regulacji ekspresji genów odpowiadających na interferon. Efekty biologiczne, w których produkt Plegridy może pełnić rolę mediatora, obejmują oddziaływanie na stężenie cytokin przeciwzapalnych (np. IL-4, IL-10, IL-27) (w mechanizmie „ <i>up-regulation</i> ”), cytokin prozapalnych (np. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) (w mechanizmie „ <i>down-regulation</i> ”) oraz hamowanie migracji aktywowanych komórek T przez barierę krew-mózg; chociaż mogą być tu zaangażowane również dodatkowe mechanizmy. Nie wiadomo, czy mechanizm działania produktu Plegridy w stwardnieniu rozlanym (SR) odbywa się za pośrednictwem tej samej drogi przemian biologicznych, jak opisano powyżej, ponieważ patofizjologia SR jest tylko częściowo poznana.

Źródło: *ChPL Plegridy (data ostatniej aktualizacji: 31.03.2015 r.)*

³ http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf (data dostępu 24.04.2015 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	18.07.2014 r.
Wnioskowane wskazanie	Kryteria kwalifikacji do leczenia peginterferonem beta-1a: 1) wiek od 18 roku życia; 2) rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozlanego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; 3) w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozlanego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego albo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 miesięcy przed kwalifikacją; 4) uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji określonego w ust. 3; 5) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. (Wskazanie zgodne z kryteriami włączenia do przedmiotowego PL)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zwykle zaleca się rozpoczęcie leczenia od 63 mikrogramów w pierwszej dawce, po tygodniu zwiększenie dawki do 94 mikrogramów w drugiej dawce i osiągnięcie pełnej dawki 125 mikrogramów w trzeciej dawce podanej w 4 tygodniu leczenia. Pełną dawkę (125 mikrogramów) podaje się następnie co 2 tygodnie. Dostępny jest zestaw do rozpoczynania leczenia, zawierający 2 pierwsze dawki (63 i 94 mikrogramy). Dostosowywanie dawki na początku leczenia może złagodzić objawy grypopodobne, jakie mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia interferonami. Profilaktyczne i jednoczesne stosowanie środków przeciwwzpalnych, przeciwbólowych i (lub) przeciwgorączkowych może zapobiec występowaniu lub złagodzić objawy grypopodobne, które czasem występują podczas leczenia interferonem.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon albo na którąkolwiek substancję pomocniczą; Rozpoczęcie leczenia u kobiety w ciąży; Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze;
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

W Stanach Zjednoczonych FDA dnia 15.08.2014 r. dopuściła do obrotu preparat Plegridy we wskazaniu: leczenie chorych na rzutowo-remisyjną postać SM⁴.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK: [redacted]

Źródło: Dokumenty dołączone do wniosku o refundację

Opis proponowanego programu lekowego (PL)

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie stwardnienia rozlanego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”
-----------------------	---

⁴ Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (data dostępu: 10.04.2015)

Cel programu	Leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego preparatem Plegridy (peginterferon beta-1a).
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria kwalifikacji do leczenia peginterferonem beta-1a:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia; rozpoznanie postaci rzutowo remisyjnej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (2010), łącznie z badaniami i rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu; w przypadku rozpoznania postaci rzutowej stwardnienia rozsianego, wystąpienie minimum 1 rzutu klinicznego a bo co najmniej 1 nowe ognisko GD+ w okresie 12 m. przed kwalifikacją; uzyskanie co najmniej 10 punktów według punktowego systemu kwalifikacji [określonego w PL – przypis analityka AOTMiT⁵]; pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Przeciwwskazaniem do stosowania peginterferonu beta-1a jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon; ciążą; aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze; przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego; pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta, lub peginterferon; przejście w postać wtórnie postępującą – pogorszenie w skali EDSS o 1 pkt w ciągu 12 m. nie związane z aktywnością rzutową; stan kliniczny chorego oceniany w trakcie badania kontrolnego w skali EDSS powyżej 4,5 (w trakcie remisji); ciążą; aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze; pojawienie się przeciwwskazań wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
Dawkowanie i sposób podawania	Zgodnie z dokumentem Charakterystyki Produktu Leczniczego.
Monitorowanie leczenia	<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania biochemiczne w tym oceniające funkcje: nerek, wątroby i tarczycy; badanie ogólne moczu; morfologia krwi z rozmazem; rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu; rezonans magnetyczny wykonuje się w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte w okresie 60 dni od jego wykonania to badanie powtarza się tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; wzrokowe potencjały wywołane (WPW), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania; w przypadkach wątpliwych diagnostycznie wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym; <p>Monitorowanie leczenia peginterferonem beta-1a:</p> <ul style="list-style-type: none"> badania laboratoryjne, o których mowa powyżej wykonuje się: <ul style="list-style-type: none"> przez pierwsze 6 m. leczenia, kontrola co 3 m. następnie co 6 m., z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 m.; rezonans magnetyczny przed i po podaniu kontrastu – po każdym 12 m. leczenia; badania oceniające skuteczność leczenia i umożliwiające kontynuację leczenia w programie wykonuje się każdorazowo po 12 m. leczenia.
Czas pozostania w programie	<p>Po 12 m. trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie obu poniższych sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba i ciężkość rzutów: 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego tj. powyżej 2 pkt.) ORAZ zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego, gdy stwierdza się jedno z poniższych: więcej

⁵ W skład punktowego systemu kwalifikacji SM wchodzi: czas trwania choroby, liczba rzutów choroby w ostatnim roku oraz stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) wg skali EDSS.

	<p>niż jedna nowa zmiana Gd (+) lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2. Terapia peginterferonem beta-1a może być przedłużona o każde 12 m. u pacjentów niespełniających kryteriów wyłączenia oraz kryteriów nieskuteczności. Leczenie powinno być stosowane tak długo jak osiągnęta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpią kryteria wyłączenia.</p>
--	---

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego przeszukano (data wyszukiwania: 28.04.2015) strony internetowe polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych tj.: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, *International Pediatric SM Study Group*, *American Academy of Neurology*, *European Multiple Sclerosis Platform*, *National Institute for Health and Clinical Excellence*, *Association of British Neurologists*, *European Neurological Society* oraz stron Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*.

W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii leczenia substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a, IFNB-1b lub octan glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi (*AWMF 2014*, *CADTH 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 (II linia leczenia).


Charakterystykę odnalezionych rekomendacji odnoszących się do standardów terapii RRMS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu RRMS

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2015	Stwardnienie rozlane	Podsumowanie rekomendacji wydanych przez NICE dot. technologii stosowanych w SM	<p><u>Zalecenia:</u> W dokumentach dotyczących poszczególnych technologii NICE rekomenduje stosowanie terapii modyfikujących przebieg choroby przy zastosowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> IFNB i GA – w rekomendacji z 2002 roku NICE nie rekomendował stosowania IFNB i GA, ze względu na ich niewystarczającą efektywność kosztową. Jednakże przyjęty w 2014 roku RSS zapewnił w/w technologiom efektywność kosztową <i>NHS 2014</i>) <p>W przypadku pacjentów cierpiących na aktywną postać RRMS rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> fumaranu dimetylu - u chorych, którzy nie mają wysokoaktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci RRMS, alemtuzumabu, teryflunomidu - u chorych, którzy nie mają wysokoaktywnej lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci RRMS, ingolimodu – u pacjentów, którzy mają niezmienny lub wyższy współczynnik rzutów lub trwające ciężkie rzuty choroby w porównaniu z poprzednim rokiem, pomimo leczenia IFNB, <p>W przypadku szybko rozwijającej się ciężkiej postaci RRMS (co najmniej dwa rzuty choroby w przeciągu roku oraz co najmniej jedna zmiana widoczna w MRI po wzmocnieniu Gd lub znaczący wzrost objętości zmian T2 zależnych w porównaniu z poprzednim MRI), NICE rekomenduje stosowanie natalizumabu.</p>
Niemcy Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozlanego	Badania fazy III	<p>W przypadku lekkiej lub umiarkowanej formy RRMS, AWMF rekomenduje stosowanie takich substancji jak: interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaferon), peginterferon beta-1a, fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz teryflunomid.</p> <p>Zalecenie stosowania interferonów beta oparte jest na podstawie dowodów I klasy, które udowadniają ich skuteczność, a także dobry stosunek korzyści do ryzyka. Przeciwwskazaniem do ich stosowania jest nadwrażliwość na substancje aktywne, a także nie zaleca się ich stosowania podczas ciąży i laktacji. W przypadku terapii octanem glatirameru, nie występują wystarczające dowody pozwalające wnioskować o długofalowych skutkach ubocznych leczenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia immunomodulującego powinno się omówić możliwe skutki uboczne w celu lepszego przestrzegania zaleceń przez pacjentów. Zaleca się również monitorowanie leczenia.</p> <p>W leczeniu wysokoaktywnej formy RRMS rekomendowany jest następujący schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia - alemtuzumab, fingolimod, natalizumab, II linia - mitoxantron, III linia - terapie eksperymentalne.
Kanada Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013	Stwardnienie rozlane- postać RRMS	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu dowodów naukowych	<p>CDEC rekomenduje IFNB oraz GA w terapii RRMS.</p> <p>Jako wstępne leczenie zalecany jest GA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest terapia IFNB. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFNB lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia GA.</p> <p>W przypadku niepowodzenia ww. terapii możliwe jest wdrożenie terapii fingolimodem, natalizumabem lub fumaranem dimetylu. W doborze terapii należy uwzględnić indywidualne cechy pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii.</p>
Polska Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 2012	Leczenie przyczynowe stwardnienia rozlanego. Algorytmy diagnostyczne	Rekomendacja wydana na podstawie RCT, podwójnie zaślepionego z placebo	<p>W leczeniu RRMS, PTN rekomenduje stosowanie GA, IFNB-1a i IFNB-1b. Udowodniona skuteczność tych leków polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30-35% (29% dla GA po 2 latach terapii oraz 32% po kolejnych 11 miesiącach) oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia.</p> <p>Wymienia się leki o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM stosowane w pierwszej linii leczenia: rekombinowany IFNB-1a (Avonex), rekombinowany IFNB-1b (Betaferon, Extavia), naturalny IFNB-1a (Rebif) oraz octan glatirameru, GA (Copaxone) (pacjenci ambulatoryjni, od 12 r. ż.).</p>

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
	i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozlanym		Leki te powodują stosunkowo niewiele objawów niepożądanych, które są łagodne. W wieloletnich obserwacjach potwierdzono dość dobrą skuteczność interferonów beta-1a, interferonów beta-1b i octanu glatirameru oraz wykazano brak narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii.
Australia Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), 2011	Stwardnienie rozlane – diagnostyka, postępowanie, rokowanie	Badania kliniczne	Do leków stosowanych w I linii leczenia RRMS wymienionych przez RACGP należą: IFNB-1a, IFNB-1b, GA.
USA American Academy of Neurology, 2002, 2011 (AAN)	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozlanego	Rekomendacja wydana na podstawie wielośrodkowych RCT, dowodów klasy I i III	AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapii I rzutu. W grupie IFN wyróżniono: IFNB-1b (Betaferon) oraz IFNB-1a (Avonex, Rebif). Jak wykazano w badaniach, zastosowanie IFNB korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFNB jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał neutralizujących (NAB) w organizmie pacjenta. Zwraca się uwagę, że szybkość wytwarzania NAB jest prawdopodobnie mniejsza podczas stosowania IFNB-1, a w porównaniu z IFNB-1b. Obecność NAB może być powiązana ze zmniejszeniem skuteczności klinicznej leczenia IFNB. Po zastosowaniu GA wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby. Leczenie GA uwidacznia się również w korzystnym obrazie MRI i prawdopodobnie zwalnia postęp niepełnosprawności. Należy rozważyć leczenie GA u każdego pacjenta z RRMS. Do innych leków, które potencjalnie mogą mieć zastosowanie w terapii RRMS, należą: azatropina, kladrybina, metotreksat czy mitoksantron. Jednakże, ze względu na małą ilość dowodów naukowych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa, stosowanie tych preparatów powinno być ograniczone.
Dania Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF), 2010	Leczenie modyfikujące przebieg choroby – stwardnienie rozlane	Rekomendacja wydana na podstawie badania klinicznego III fazy	W leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego IRF rekomenduje stosowanie w I linii leczenia interferonów beta-1b (Betaferon, Extavia), interferonów beta-1a (Avonex, Rebif) oraz octanu glatirameru (Copaxone). Natomiast w II linii leczenia mogą być stosowane: natalizumab (Tysabri) oraz mitoksantron.
Wielka Brytania Association of British Neurologists (ABN), 2009	Stwardnienie rozlane	Nie podano	<u>Zalecenia:</u> ABN rekomenduje stosowanie GA i IFNB pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, EDSS <6,5), powyżej 18 roku życia (nie dopuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozlanego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich 2 lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 r. ż. z nawracającym postacią stwardnienia rozlanego.
Niemcy Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006, 2008	Aktualne zalecenia terapeutyczne dotyczące eskalacji leczenia immunomodulującego w stwardnieniu rozlanym	Rekomendacja wydana na podstawie RCT i badań obserwacyjnych	<u>Zalecenia:</u> Podstawowymi środkami leczniczymi stosowanymi w terapii SM są IFNB i GA. W leczeniu RRMS obydwa preparaty można traktować równoważnie. W przypadku nietolerancji IFNB lub braku skuteczności terapii, wynikającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zamianę IFNB na GA. U pacjentów z RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie lekami immunosupresyjnymi, można wdrożyć leczenie natalizumabem. Zgodnie z wytycznymi, terapia natalizumabem może być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką, aktywną postacią RRMS, potwierdzoną przez przynajmniej dwa poważne rzuty choroby w ciągu roku. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wskazywanym w dokumencie EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu stwardnienie rozsiane w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Betaferon, Avonex, Copaxone, Extavia, Rebif	Jeżeli preparat będzie całkowicie refundowany, wygodna forma może zastąpić formy iniekcyjne leków pierwszej linii.	Jak w punkcie 5 [Betaferon, Avonex, Copaxone, Extavia, Rebif – przyp. analityka], różnice cenowe są stosunkowo niewielkie i zależą od polityki przetargowej.	Preparaty z punktu 5 [Betaferon, Avonex, Copaxone, Extavia, Rebif – przyp. analityka] mają zbliżoną skuteczność.	Wyniki badania z peginterferonem zostały opublikowane w końcu 2014. Preparat nie znajduje się w polskich wytycznych.
<p>Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek</p> <p>Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Neurologii</p>	<p>Aktualnie w podanych wskazaniach stosowane są preparaty interferonu beta (IFN beta1a i IFN beta 1b) oraz octan glatirameru. Jak wynika z przeprowadzonych w Polsce wieloośrodkowych badań w grupie 3581 chorych, interferonem beta - 1b (Betaferon) było leczonych 43,2%, interferonem beta - 1a (S.C.) 14,9%, interferonem beta - 1a (LM), 12,2%, octanem glatirameru 11,8%, mitoxantrone 10,1%, azathioprine 4,4%, immunoglobuliny 1,1%, cyklofosfamide 0,5% (Kułakowska A. i wsp. Wybrane aspekty epidemiologiczne stwardnienia rozsianego w Polsce - wieloośrodkowe badanie pilotażowe. Neurologia, Neurochirurgia Polska 2010;44,5,443-452).</p> <p>Brak bardziej aktualnych opracowań, ale sądzę, że przypadku stosowania leków I linii odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami nie zmienił się istotnie.</p>	<p>Wnioskowana technologia może częściowo zastąpić dotychczas stosowane leki, tj. preparaty interferonu beta oraz octan glatirameru. Jednocześnie wprowadzenie nowego preparatu do leczenia, może zwiększyć liczbę pacjentów otrzymujących terapię i zlikwidować kolejki oczekujących na leczenie.</p>	<p>Technologie stosowane w Polsce w podanych wskazaniach mają zbliżone ceny.</p>	<p>Technologie stosowane w Polsce w podanych wskazaniach (preparaty IFN beta oraz octan glatirameru) mają zbliżoną skuteczność kliniczną. W oparciu o badania rejestracyjne przyjmuje się, że roczny współczynnik rzutów jest niższy w porównaniu do placebo o 18,3-33,9%, a progresja niesprawności jest mniejsza o 12 - 37,2% w porównaniu do placebo. Te wartości różnią się nieco dla poszczególnych preparatów, ale liczne badania obserwacyjne i porównawcze potwierdziły podobną skuteczność kliniczną preparatów.</p>	<p>Do leczenia stwardnienia rozsianego przebiegającego z rzutami i remisjami rekomendowane są jako leki I linii preparaty interferonu beta oraz octan glatirameru. Te rekomendacje są również powszechnie uznawane i stosowane w Polsce.</p>
	<p>Obecnie w tej grupie pacjentów jest stosowane leczenie tzw. pierwszego rzutu, interferonami beta lub octanem glatirameru. Nie mamy danych dotyczących grupy pacjentów obecnie przyjmujących leki pierwszej linii z podziałem na poszczególne preparaty. Należy jednak zauważyć że jest ona znacznie niższa niż wielkość grupy</p>	<p>Preparat ten może stać się pożądaną alternatywą dla osób przyjmujących już interferon beta 1a, zwłaszcza Avonex.</p>	<p>Wszystkie preparaty pierwszej linii leczenia SM mają zbliżoną, porównywalną cenę.</p>	<p>Wszystkie refundowane preparaty pierwszej linii leczenia mają zbliżoną skuteczność terapeutyczną. Jako preparat pierwszej linii jest powszechnie stosowany nierefundowany obecnie dimetyl fumaran. Wykazuje on wyższą skuteczność od interferonu beta i octanu glatirameru (53%).</p>	<p>Obecnie złotym standardem pierwszej linii leczenia SM pozostają interferony beta i octan glatirameru. Peginterferon 1a został zaaprobowany do refundacji przez NHS w Szkocji, trwa postępowanie w NICE. Jest on też rekomendowany w Niemczech dla pacjentów z RRSM.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	potencjalnie mogącej się kwalifikować do leczenia. Dowodem tego jest fakt, że w niektórych regionach kraju dochodzi do tworzenia się kolejek pacjentów oczekujących na pilne (!) włączenie do programu.			Plegridy stosowane co dwa tygodnie w badaniach wykazuje minimalnie wyższą skuteczność (dane dotyczą redukcji rzutów) od interferonu beta 1a (Avonexu), (36% Plegridy vs 32% Avonex) porównywalną do Teryflunomidu (też 36%).	
	<p>Obecnie w terapii pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego stosowane jest leczenie interferonami i octanem glatirameru w I linii leczenia (ICD 10 G35). Są to interferony beta 1a (Rebif, Avonex), interferony beta 1b (Betaferon, Extavia) i octan glatirameru (Copaxone).</p> <p>Największy udział w rynku interferonów w latach ubiegłych miał Betaferon, jednak dokładne dane i odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami nie są mi znane.</p> <p>Postać rzutowo-remisyjna choroby leczona jest też lekami tzw. II rzutu - fingolimodem (Gilenya) i natalizumabem (Tysabri). Dane liczbowe pacjentów leczonych tymi lekami w roku ubiegłym nie są mi znane.</p>	Wnioskowana technologia może zastąpić preparaty stosowane w ramach I linii leczenia stwardnienia rozlanego, z większym prawdopodobieństwem przede wszystkim preparatu interferonu beta 1a (Rebif i Avonex).	Preparaty interferonowe i octan glatirameru stosowane w ramach I linii leczenia stwardnienia rozlanego mają zbliżoną cenę zakupu dla szpitali.	<p>Skuteczność poszczególnych preparatów w ramach tzw I linii leczenia stwardnienia rozlanego są porównywalne. Mają zbliżony poziom skuteczności i profil bezpieczeństwa do wnioskowanej technologii.</p> <p>Za najskuteczniejsze uważa się leki dostępne dla pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego stosowane w ramach II linii leczenia SM. Za najskuteczniejszy lek w świetle badań klinicznych uważa się natalizumab (Tysabri) z redukcją rocznego współczynnika rzutów o 68%, kolejnym zaś jest fingolimod (Gilenya) z roczną redukcją współczynnika rzutów o 54%.</p>	<p>Za technologie rekomendowane w I linii leczenia rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego uważa się interferony i octan glatirameru. Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Neurologicznego rekomendowała te leki jako standard postępowania w SM - artykuł w „Polski Przegląd Neurologiczny 2014; 10(2), str.71-82.</p> <p>W związku z dużym postępem w zakresie innowacyjnych terapii w SM i wprowadzaniu nowych leków, międzynarodowe standardy zostają stopniowo poszerzane o leki posiadające podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa, zaś łatwiejsze w przyjmowaniu przez pacjenta (preparaty doustne bądź przyjmowane w większych odstępach czasowych - Aubagio, Tecfidera, Plegridy).</p>

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	LF	WOF	PO	DS
Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3 780	3 969	3 969	B.29	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3 402	3 572,1	3 572,1			

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	LF	WOF	PO	DS
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	3 402	3572,1	3 572,1			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497		4 084,37	4 288,59	4 288,59			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934		4 004,99	4205,24	4 205,24			
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3 057,48	3 210,35	3 210,35			
	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996		2 862	3 005,1	3 005,1			

PO – poziom odpłatności, DS – dopłata świadczeniobiorcy, WOF-wskazania objęte refundacją, LF- Limit finansowania, CHB- Cena hurtowa brutto, UCZ - Urzędowa cena zbytu Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL Wnioskodawcy, jako komparatory dla peginterferon beta-1a przyjęto 3 substancje czynne (5 produktów leczniczych): IFNB-1a, IFNB-1b oraz GA. Są to substancje powszechnie rekomendowane, stanowiące aktualną praktykę kliniczną w leczeniu RRMS. Ponadto, są one finansowane ze środków publicznych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego: *Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*, dlatego ich wybór został uznany przez analityków AOTMiT za zasadny.

W poniższej tabeli przedstawiono argumenty Wnioskodawcy uzasadniające wybór komparatorów.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparatory w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • IFNB-1a (Avonex 30 µg, Rebif 44 µg) • IFNB-1b (Betaferon 250 µg, Extavia 250 µg) • GA (Copaxone 20 mg) 	<p>(...) W pierwszej kolejności jako komparatory dla peginterferonu beta-1a stosowanego w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane w wyniku przeszukania polskich, jak i światowych wytycznych, substancje czynne zalecane do stosowania w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1a, • interferon beta-1b, • octan glatirameru. (...) <p>W chwili obecnej (listopad 2014 rok), zarówno interferon beta-1a, interferon beta-1b oraz octan glatirameru są refundowane w leczeniu stwardnienia rozsianego ze środków publicznych w Polsce. (...)</p>	<p><u>Wybór zasadny</u>: biorąc pod uwagę fakt, iż wnioskowana technologia ma być dostępna w ramach Programu lekowego leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35), wybór substancji aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ramach tego programu jako komparatorów, jest w pełni uzasadniony.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączone zostały 3 opracowania wtórne: 2 zakwalifikowane przez wnioskodawcę jako raporty HTA (*NIHR HSC 2012* oraz *EMA 2014*) oraz 1 przegląd systematyczny, którego wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego (*Becker 2012*). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję dnia 3 kwietnia 2015 r. wyszukiwania kontrolnego, obejmującego bazy MEDLINE, Embase i The Cochrane Library, nie odnaleziono innych badań wtórnych, w których oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo PEG-IFN w leczeniu RRMS. Ze względu na fakt, iż żadne z włączonych opracowań nie jest przeglądem systematycznym, który odpowiadałby ocenianemu problemowi decyzyjnemu, w niniejszej AWA nie przedstawiono wyników żadnego z powyższych opracowań wtórnych. Opis wnioskodawcy jest dostępny w przedłożonej AKL w rozdz. 14.8. Należy bowiem zauważyć, iż raport *EMA 2014* jest wymagany do rejestracji w procedurze centralnej opracowaniem, uzasadniającym podjęcie decyzji o dopuszczeniu produktu do obrotu na terenie UE. Natomiast publikacja *NIHR HSC 2012* jest wstępnym opracowaniem, dotyczącym efektywności klinicznej PEG-IFN bez odniesienia do jakichkolwiek opublikowanych dowodów naukowych, zaś publikacja *Becker 2012* dotyczy niewłaściwej populacji. Należy tu podkreślić, iż w AKL Wnioskodawcy podano, iż do przeglądu *Becker 2012* włączono badania dotyczące populacji pacjentów z SM, podczas gdy w artykule źródłowym napisano, że włączono badania porównujące pegylowane i niepegylowane postaci danego leku, bez odniesienia do konkretnego problemu zdrowotnego. Należy podkreślić, iż wnioski z ww. publikacji przedstawione w AKL wnioskodawcy są niezgodne z tymi przedstawionymi w publikacji źródłowej. Wskazano w niej bowiem, iż pegylowane formy leków są tolerowane w takim samym stopniu jak ich niepegylowane odpowiedniki i ich stosowanie jest związane z wyższą jakością życia chorych, większym zadowoleniem z leczenia i przestrzeganiem zaleceń lekarza przez pacjentów. Nie wskazano w nim zaś, że wnioski te dotyczą populacji chorych na SM. Zasugerowano jedynie, że PEG-IFN może przynieść podobne korzyści pacjentom z SM. Natomiast w analizie Wnioskodawcy wnioski z tego przeglądu przedstawiono w sposób sugerujący, iż włączone badania odnosiły się do populacji chorych na SM (patrz. AKL Wnioskodawcy, str. 219-220, tab. 54).

3.3. Efektywność kliniczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych dokonano przeszukiwania w trzech głównych bazach informacji medycznych: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library – źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo, w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych przeszukano bazy: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS; <http://www.ectrims.eu/>), *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS; <http://annualmeeting.ms-care.org/>), *European Federation of Neurological Societies* (EFNS; <http://www.efns.org/Congresses-Meetings>), *American Academy of Neurology* (AAN; <http://www.aan.com/>) oraz *American Neurological Association*. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku, dotyczących skuteczności eksperymentalnej, jak i praktycznej PEG-IFN (ostatnia aktualizacja wyszukiwania w dniu 29.03.2015 r.)

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych w strategii zaimplementowanej w bazach informacji medycznych zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej (m.in.: *multiple sclerosis, relapsing remitting, RRMS*) oraz wnioskowanej technologii medycznej (m.in.: *Plegridy, pegylated interferon beta-1a*). Wyszukano również publikacji dotyczących komparatorów: interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty oraz typu publikacji, dzięki czemu zastosowane strategie wyszukiwania charakteryzowały się wysoką czułością. Kwalifikacja badań do analizy odbywała się na podstawie przyjętych przez Wnioskodawcę kryteriów włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego na etapie analizy abstraktów oraz pełnych tekstów odnalezionych publikacji. Do przeglądu wnioskodawcy włączono doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim, zgodnie z wytycznymi Agencji.

W ramach weryfikacji AKL Wnioskodawcy, 3 kwietnia 2015 r. przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie w bazach danych MEDLINE (via PubMed), EmBase (via OVID) oraz The Cochrane Library. Strategię przeprowadzono z wykorzystaniem, zaimplementowanych w bazach danych słowników oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do ocenianej interwencji (m.in.: *Plegridy, pegylated interferon beta 1a*) i wskazania (m.in.: *multiple sclerosis, MS, disseminated sclerosis*). W wyniku powyższej weryfikacji przeglądu odnalezionych abstraktów, analitycy Agencji zidentyfikowali 1 badanie pierwotne, spełniające kryteria kwalifikacji określone w AKL wnioskodawcy, które zostało opublikowane po dacie złożenia wniosku (*Hu 2015*). Zostało ono opisane w dalszej części AWA.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W przedłożonej przez Wnioskodawcę analizie klinicznej, selekcję badań pierwotnych wykonano w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia, które przedstawiono w poniższej tabeli. Uwagi analityków AOTMiT do zastosowanych kryteriów selekcji badań przedstawiono pod tabelą.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<i>Pacjenci chorzy na stwardnienie rozsiane;</i>	<i>Badania na zdrowych ochotnikach; Badania na modelach zwierzęcych;</i>
Interwencja	<i>Plegridy (peginterferon beta-1a, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce/ we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym) w zarejestrowanej dawce 125 µg podawanej co 2 tygodnie,</i>	<i>Plegridy podawane:</i> <ul style="list-style-type: none"><i>• w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane;</i><i>• w innej postaci stwardnienia rozsianego niż postać rzutowo-remisyjna;</i><i>• w połączeniu z innymi lekami;</i>
Komparatory	<i>interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru</i>	<i>Komparatory podawane:</i> <ul style="list-style-type: none"><i>• w leczeniu innych wskazań/ chorób niż analizowane;</i><i>• w innej postaci stwardnienia rozsianego niż</i>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		postać rzutowo-remisyjna; • w połączeniu z innymi lekami
Punkty końcowe	Wyniki dotyczące efektywności terapeutycznej (roczny wskaźnik rzutów choroby, nawroty choroby, progresja niesprawności ruchowej, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, nawroty choroby wymagające dożylnego leczenia steroidami, hospitalizacje związane z leczeniem stwardnienia rozsianego, zmiany w zdolnościach poznawczych, zmiany funkcji wzrokowych, brak aktywności choroby, jakość życia, rezygnacja z udziału w badaniu) oraz profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienie działań niepożądanych: ogółem, ciężkich, poważnych, związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych, obecność przeciwciał neutralizujących, wiążących skierowanych przeciw peginterferonowi beta-1a, zgon.).	Badania oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
Typ badań	Badania randomizowane i nierandomizowane oraz o niższej wiarygodności	Nie przedstawiono
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; • badania kliniczne z udziałem ludzi; • co najmniej 2 punkty w skali Jadad (dla badań RCT); 	Badania: <ul style="list-style-type: none"> • oceniające efektywność kosztową; • dotyczących kontynuacji badań z zastosowaniem komparatorów dla peginterferonu beta-1b;

Komentarz analityka Agencji: Wnioskodawca w kryteriach włączenia badań do przeglądu systematycznego wskazał jako populację wszystkich pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (str. 22 AKL), jednakże w kryteriach wyłączenia zazaczył, iż eliminował z przeglądu wszystkie publikacje dotyczące innych postaci SM niż postać rzutowo-remisyjna (której leczenia dotyczy niniejszy wniosek refundacyjny). Również w opisie kryteriów włączenia badań, wykorzystanych w ramach przeprowadzonej meta-analzy sieciowej, jako populację docelową wskazano chorych na RRSM (włączono badania, w których $\geq 80\%$ pacjentów miało RRSM). Dodatkowo z meta-analzy sieciowej wyłączono badania, które:

- nie dotyczyły osób dorosłych (wiek ≥ 18 lat);
- dotyczyły innych leków;
- dotyczyły dawek innych od dawek zarejestrowanych;
- trwały ≤ 6 miesięcy;
- były nierandomizowane;
- zostały opublikowane w innym języku niż angielski;
- dotyczyły analizy podgrup.

Na podstawie analizy strategii wyszukiwania Wnioskodawcy można założyć, że do przeglądu systematycznego na etapie analizy abstraktów włączano publikacje dotyczące wszystkich postaci SM. Natomiast selekcja badań dotyczących postaci rzutowo-remisyjnej następowała na późniejszym etapie prac.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonego przeglądu (data wyszukiwania: 26.11.2014 r.) włączono ostatecznie 2 badania RCT: ADVANCE oraz ATTAIN. Badanie ATTAIN było kontynuacją badania ADVANCE (faza przedłużona), mającym na celu ocenę długoterminowej skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania leku Plegridy w leczeniu SM. W badaniu ADVANCE oceniono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch różnych dawek peginterferonu beta-1a w porównaniu do PLC oraz względem siebie.

Ponadto w trakcie prac nad niniejszą AWA, wnioskodawca dostarczył do AOTMiT, opublikowane po dacie złożenia wniosku: 2 postery konferencyjne oraz prezentację z konferencji AAN 2015, dotyczące badania ATTAIN (*Arnold 2015, Kremenchutzky 2015*), oraz analizy *post-hoc* badania ADVANCE (*Kieseier 2015*). Wyniki powyższych materiałów zostały wykorzystane w trakcie prac nad niniejszą AWA. Dla badania ATTAIN są to jedyne doniesienia, w których przedstawiono jego wyniki (po zakończeniu pierwszego roku obserwacji).

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośredniego porównania PEG-IFN z lekami obecnie refundowanymi w ramach obowiązującego PL: „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Tabela 14. Opis badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>ADVANCE (Calabresi 2014 – publikacja główna, Kieseier 2014, Raport Plegridy (peginterferon beta-1a), Global Value Dossier 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec Inc.</p>	<p>- liczba ośrodków: 183 ośrodki, w 26 krajach,</p> <p>- liczba ramion: 3, analizowane: 2 - PEG-IFN 125 µg aplikowany co dwa tygodnie (Q2) oraz PLC,</p> <p>- typ badania: badanie RCT III fazy z grupami równoległymi,</p> <p>- randomizacja: tak, 1:1:1, wykonana przez scentralizowany system głosowy oraz system internetowy, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek,</p> <p>- zaślepienie: badanie podwójnie zaślepienie przez cały okres badania. Pacjenci otrzymywali iniekcję co 2 tyg., grupa PEG-IFN Q2W otrzymywała PEG-IFN przy każdym podaniu, natomiast grupa PEG-IFN Q4W otrzymywała naprzemiennie co dwa tyg. PLC i PEG-IFN. Grupy miały przydzielonych innych neurologów. Osoby interpretujące wyniki nie знаły przydziału do grup.</p> <p>- okres obserwacji: 2 lata (w I-szym roku obserwacji pacjenci byli leczeni w ramach jednego z 3 ramion badania, w tym PLC, po którym to pacjenci z grupy PLC zostali ponownie zrandomizowani do dwóch nowych grup stosujących PEG-IFN podawany co 2 lub 4 tyg.),</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i> (PEG-IFN vs PLC)</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępne szczegółowe informacje o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn rezygnacji (tj.: zdarzenia niepożądane, wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu, zgon, inne);</p>	<p>- PEG-IFN 125 µg podawany s.c. (w ampułko-strzykawce) co 2 tyg.</p> <p>- PEG-IFN 125 µg s.c. (w ampułko-strzykawce) co 4 tyg. - interwencja nie będąca przedmiotem wniosku;</p> <p>- PLC w ampułko-strzykawce, podawane przez pierwsze 48 tyg. badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu. - wiek pacjenta 18-65 lat, - rzutowo-remisyjna postać SM rozpoznana w oparciu o kryteria McDonald'a, - ocena w skali EDSS ≤ 5,0 pkt w momencie kwalifikacji do badania, - ≥2 klinicznie udokumentowane rzuty choroby w ciągu ostatnich 3 lat, w tym min. 1 rzut w ciągu ostatnich 12 miesięcy, - osoby w wieku rozrodczym stosujące skuteczne metody antykoncepcji w trakcie badania i 3 miesięcy po zakończeniu badania, <p><u>Kryteria wykluczenia, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - postępująca postać SM (pierwotnie postępująca, wtórnie postępująca, postępująco-nawracająca), według kryteriów określonych w Lublin i Reingold [1996] - ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne lub nadwrażliwość na substancję czynną, - w wywiadzie klinicznie istotne schorzenia: serca, gruczołów endokrynnych, hematologiczne, wątroby, immunologiczne, metaboliczne, urologiczne, płucne, neurologiczne, dermatologiczne, psychiatryczne, nerek lub inne ciężkie schorzenia, które uniemożliwiłyby udział w badaniu, - w wywiadzie choroby nowotworowe, w tym guzy lite lub nowotwory układu krwiotwórczego (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub raka płaskokomórkowego), - w wywiadzie napady padaczkowe lub niewyjaśnione omdlenia lub napady padaczkowe w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - w wywiadzie myśli samobójcze lub epizody ciężkiej depresji (wymagającej hospitalizacji) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, - klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu EKG, - w wywiadzie pozytywny wynik badania potwierdzający obecność przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C lub aktualne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B - nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: ALT/SGPT lub AST/SGOT ≥2x GGN, bilirubina >1,5x GGN, liczba białych krwinek <3700/mm³, bezwzględna liczba neutrofilów 1500/mm³, liczba płytek krwi <150 000/mm³, hemoglobina <10 g/dL u kobiet i <11 g/dL u mężczyzn, stężenie kreatyniny przekraczające GGN, czas protrombinowy lub czas częściowej tromboplastyny po 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR), <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych na obrazach T2-zależnych (w stosunku do wyjściowego badania MRI), - odsetek pacjentów z rzutem choroby, - odsetek pacjentów z progresją niesprawności ruchowej, <p><u>Trzeciorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - oceny radiologiczne wykonane za pomocą badania MRI: liczba zmian widocznych po wzmocnieniu gadolinem (Gd), nowe hipointensywne zmiany w obrazach T1-zależnych, nowe aktywne zmiany (suma zmian widocznych po wzmocnieniu Gd i nowych niewidocznych po wzmocnieniu Gd lub nowopowiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych), objętość nowych lub nowo powiększonych zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych, widocznych po wzmocnieniu Gd oraz hipointensywnych w obrazach T1-zależnych; atrofia mózgu i wskaźnik transferu magnetyzacji - profil bezpieczeństwa, - jakość życia wg kwestionariuszy: EQ-5D, SF-12, [Źródło: Raport GVD 2014], - liczba rzutów choroby wymagających dożylnego leczenia steroidami [Źródło: Raport GVD 2014],

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe														
			<p>aktywacji >1,2x GGN, - rzut choroby w ciągu 50 dni przed randomizacją do badania i/lub pacjent nieustabilizowany po ostatnim rzucie choroby, - w wywiadzie nadwrażliwość lub nietolerancja na acetaminofen (paracetamol), buprofen, naproksen lub aspirynę, które mogłyby uniemożliwić zastosowanie któregoś z wymienionych leków w trakcie badania, - leczenie innymi preparatami objawów stwardnienia rozsianego lub innych chorób z zastosowaniem:</p> <table border="1" data-bbox="1025 517 1671 1011"> <thead> <tr> <th data-bbox="1025 517 1339 571">Stosowanie:</th> <th data-bbox="1339 517 1671 571">Czas przed włączeniem do badania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1025 571 1339 756">napromieniania układu chłonnego, kładrybiny, fingolimodu, szczepionek opartych na autoreaktywnych limfocytach T lub ich receptorach, przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, natalizumab, alemtuzumab)</td> <td data-bbox="1339 571 1671 756">wcześniejsze leczenie niedozwolone</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 756 1339 791">cytoksanu lub mitoksantronu</td> <td data-bbox="1339 756 1671 791">1 rok</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 791 1339 845">interferonu</td> <td data-bbox="1339 791 1671 845">6 mies. (czas stosowania IFN nie może przekraczać 4 tyg.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 845 1339 944">cyklosporyny, transfuzji osocza, immunoglobulin i.v., azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, metotreksatu</td> <td data-bbox="1339 845 1671 944">6 mies.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 944 1339 979">kortykosteroidów systemowych</td> <td data-bbox="1339 944 1671 979">50 dni</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1025 979 1339 1011">octanu glatirameru</td> <td data-bbox="1339 979 1671 1011">4 tyg.</td> </tr> </tbody> </table> <p>- kobiety planujące ciążę, - kobiety ciężarne lub karmiące piersią, Pozostałe kryteria znajdują się w AKL Wnioskodawcy w tab. nr. 34, na str. 164.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 1512 pacjentów włączonych do populacji ITT [zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=1516), którzy otrzymali leczenie (4 pacjentów wykluczono z powodu niespełnienia powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia)]: - PEG-IFN 125 µg co 2 tyg.: N=512, - PLC: N=500.</p> <p>Pozostali pacjenci przyjmowali PEG-IFN w schemacie dawkowania, który nie podlegał ocenie w ramach niniejszej analizy.</p>	Stosowanie:	Czas przed włączeniem do badania	napromieniania układu chłonnego, kładrybiny, fingolimodu, szczepionek opartych na autoreaktywnych limfocytach T lub ich receptorach, przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, natalizumab, alemtuzumab)	wcześniejsze leczenie niedozwolone	cytoksanu lub mitoksantronu	1 rok	interferonu	6 mies. (czas stosowania IFN nie może przekraczać 4 tyg.)	cyklosporyny, transfuzji osocza, immunoglobulin i.v., azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, metotreksatu	6 mies.	kortykosteroidów systemowych	50 dni	octanu glatirameru	4 tyg.	<p>- liczba hospitalizacji związanych z SM [Źródło: Raport GVD 2014],</p>
Stosowanie:	Czas przed włączeniem do badania																	
napromieniania układu chłonnego, kładrybiny, fingolimodu, szczepionek opartych na autoreaktywnych limfocytach T lub ich receptorach, przeciwciała monoklonalne (rytuksymab, natalizumab, alemtuzumab)	wcześniejsze leczenie niedozwolone																	
cytoksanu lub mitoksantronu	1 rok																	
interferonu	6 mies. (czas stosowania IFN nie może przekraczać 4 tyg.)																	
cyklosporyny, transfuzji osocza, immunoglobulin i.v., azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, metotreksatu	6 mies.																	
kortykosteroidów systemowych	50 dni																	
octanu glatirameru	4 tyg.																	

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			W drugim roku badania liczebność grup wyniosła 1332 pacjentów: 456 osób w grupie, w której początkowo podawano PLC oraz po 438 chorych w obu grupach PEG-IFN.	
<p>ATTAIN – badanie główne**</p> <p>(Arnold 2015, Kremenchutzky 2015,)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec Inc.</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe,</p> <p>- liczba ramion: 4,</p> <p>- typ badania: faza przedłużona badania ADVANCE,</p> <p>- randomizacja: tak, 1:1:1 tak jak w badaniu cząstkowym</p> <p>- zaślepienie: tak jak w badaniu cząstkowym,</p> <p>- okres obserwacji: 2 lata,</p> <p>- typ hipotezy: bd,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: bd;</p>	<p>Nie zmieniono określonego w badaniu ADVANCE schematu dawkowania.</p> <p>- PEG-IFN 125 µg s.c. co 2 tyg. (2 aplikacje przy użyciu ampułkostrzykawki i 2 przy użyciu wstrzykiwacza automatycznego)</p> <p>- PEG-IFN 125 µg s.c. co 4 tyg. (2 aplikacje przy użyciu ampułkostrzykawki i 2 przy użyciu wstrzykiwacza automatycznego, przy czym w jednej z iniekcji dla każdej formułacji podawano PLC) – interwencja nie będąca przedmiotem oceny;</p> <p>- PLC (patrz punkt <i>Zaślepienie</i> w kolumnie <i>Metodyka</i>)</p>	<p><u>Ze względu na fakt, iż badanie ATTAIN było kontynuacją badania ADVANCE uczestników badania obowiązywały opisane powyżej kryteria włączenia/wykluczenia oraz:</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- Uczestnicy badania ADVANCE, którzy zakończyli leczenie po 96 tyg. badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- Uczestnicy badania ADVANCE, którzy otrzymali ostatnią dawkę leku badanego na ponad 6 tyg. przed włączeniem do badania fazy przedłużonej ATTAIN*</p> <p><u>Liczebność grup:</u> PEG-IFN Q4:354, PEG-IFN Q2:376, włączonych do populacji ITT [zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali leczenie]. Nie zmieniano randomizacji dokonanej w badaniu ADVANCE.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych</p> <p><u>Drugorzędowe (badane w całym 2-letnim okresie obserwacji):</u></p> <p>- odsetek pacjentów z rzutem choroby,</p> <p>- oceny radiologiczne wykonane za pomocą badania MRI</p> <p>- postęp niepełnosprawności</p> <p>- zmiana jakości życia pacjentów</p>
<p>ATTAIN** – badanie cząstkowe</p> <p>(Seddighzadeh, 2014 – publikacja główna, poster Seddighzadeh, 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Biogen Idec Inc.</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe,</p> <p>- liczba ramion: 1,</p> <p>- typ badania: badanie cząstkowe badania ATTAIN – fazy przedłużonej badania ADVANCE,</p> <p>- randomizacja: tak, 1:1:1 wykonana przez scentralizowany system, ze stratyfikacją ze względu na region (Ameryka północna vs. Europa wschodnia vs. Europa Zach. vs. Indie vs. Inne kraje),</p> <p>- zaślepienie: tak, pacjent otrzymywał 2 iniekcje w miesiącu. W przypadku grupy otrzymującej PEG-IFN co 4 tyg. druga dawka w miesiącu zaślepiona była przez podanie PLC w analogicznej formułacji,</p> <p>- okres obserwacji: 8 tyg.,</p> <p>- typ hipotezy: bd,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: bd;</p>	<p>Nie zmieniono określonego w badaniu ADVANCE schematu dawkowania.</p> <p>- PEG-IFN 125 µg s.c. co 2 tyg. (2 aplikacje przy użyciu ampułkostrzykawki i 2 przy użyciu wstrzykiwacza automatycznego, przy czym w jednej z iniekcji dla każdej formułacji podawano PLC) – interwencja nie będąca przedmiotem oceny;</p> <p>- PLC (patrz punkt <i>Zaślepienie</i> w kolumnie <i>Metodyka</i>)</p>	<p><u>Ze względu na fakt, iż badanie ATTAIN było kontynuacją badania ADVANCE uczestników badania obowiązywały opisane powyżej kryteria włączenia/wykluczenia oraz:</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- Uczestnicy badania ADVANCE, którzy zakończyli leczenie po 96 tyg. badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- Uczestnicy badania ADVANCE, którzy otrzymali ostatnią dawkę leku badanego na ponad 2 tyg. przed włączeniem do badania fazy przedłużonej (ATTAIN)*</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 39 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <p>- częstość występowania zdarzeń niepożądanych, związane z wykorzystaniem wstrzykiwacza automatycznego (profil bezpieczeństwa);</p> <p>- ocena bólu powodowanego aplikacją leku, za pomocą skali (VAS; gdzie 0 oznacza brak bólu, 10 = bardzo bolesne)</p> <p>- lekarz ocena reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR);</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <p>- łatwość użycia automatycznego wstrzykiwacza;</p> <p>- zadowolenie pacjentów z użycia automatycznego wstrzykiwacza</p> <p>- ocena materiałów szkoleniowych dotyczących użycia automatycznego wstrzykiwacza</p>

* **Komentarz analityka AOTMiT:** W analizie Wnioskodawcy podano, iż kryterium wykluczenia z badania cząstkowego jest okres ponad 6 tyg. przerwy od ukończenia udziału w badaniu ADVANCE, natomiast według publikacji *Calabresi 2013* oraz *Seddighzadeh 2014* są to 2 tygodnie. Kryterium 6 tygodni dotyczyło badania ATTAIN trwającego 2 lata, nie zaś opisanego w niniejszym wierszu badania cząstkowego badania ATTAIN.

** **Komentarz analityka AOTMiT:** W tabeli przedstawiono oddzielnie zarówno opis badania cząstkowego przeprowadzonego w ramach badania ATTAIN, jak i samego badania ATTAIN. Celem badania cząstkowego była ocena bezpieczeństwa i wygody stosowania wstrzykiwacza automatycznego względem stosowania ampułko-strzykawki. Okres obserwacji badania wynosił 8 tyg. Samo badanie ATTAIN zostało zaś zaplanowane na 2 letni okres obserwacji i miało na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności PEG-IFN. Należy podkreślić, iż badanie ATTAIN jest w toku, zaś w chwili złożenia wniosku o ustalenie urzędowej ceny zbytu i objęcie refundacją nie były dostępne żadne wyniki z tego badania. Jednakże na tegorocznym kongresie naukowym American Academy of Neurology, który odbył się w drugiej połowie kwietnia br., zaprezentowano wyniki śródkresowe z badania ATTAIN (po pierwszym roku okresu obserwacji). Prezentacja oraz poster konferencyjny zostały przekazane przez Wnioskodawcę do Agencji pismem z dnia 7 maja 2015 r.

Tabela 15 Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy (mierzone w 48 i 96 tyg. badania)	Badanie	
	ADVANCE	ATTAIN
Roczna częstość rzutów	Liczba potwierdzonych rzutów podczas okresu leczenia odniesiona do pacjentolat, z wykluczeniem pacjentów przydzielonych do innych terapii.	-
Rzut choroby	Nowe lub nawracające objawy neurologiczne, nie związane z gorączką lub zakażeniem, trwające ≥24 godzin, potwierdzone przez niezależną komisję badającą pacjenta pod kątem neurologicznym nie związane z innymi potwierdzonymi rzutami choroby przez co najmniej 30 dni.	

Tabela 16 Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Uwagi/Źródło												
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>) EDSS	Ocena dla ośmiu systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Szczegółowy opis skali znajduje się w rozdz. 2.4. niniejszej AWA, podpunkt – <i>Obraz kliniczny</i> .	Źródło: Kurtzke 1983, Walczak 2008												
Kryteria McDonald'a	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Objawy kliniczne</th> <th>Badania dodatkowe niezbędne do rozpoznania MS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak (ognisk objętych procesami zapalenia i demielinizacji)</td> <td>Żadne</td> </tr> <tr> <td>Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 1 plaki</td> <td>Rozsiane w przestrzeni lub ≥ 2 zmian w MRI i wynik badania PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazują na dodatkowe uszkodzenie układu nerwowego</td> </tr> <tr> <td>Jeden rzut choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak</td> <td>Rozsiane w czasie wykazane w MRI lub drugi rzut choroby</td> </tr> <tr> <td>Jeden rzut choroby, obiektywne dane wskazujące na 1 plakę (izolowane uszkodzenie OUN, izolowany objaw w badaniu klinicznym)</td> <td>Rozsiane w przestrzeni w MRI lub ≥ 2 zmian w MRI i wynik PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub rozsiane w czasie, wykazane w MRI</td> </tr> <tr> <td>Postępujące objawy wskazujące na MS</td> <td>Dodatni wynik PMR, rozsiane w przestrzeni wykazane przez: • obecność ≥ 9 zmian w T2 w mózgu lub ≥ 2 zmian w rdzeniu lub 4–8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub • nieprawidłowy zapis VEP i 4–8 zmian w T2 w mózgu lub < 4 zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu kręgowym lub • rozsiane w czasie wykazane w MRI lub • stopniowa progresja w ciągu roku</td> </tr> </tbody> </table>	Objawy kliniczne	Badania dodatkowe niezbędne do rozpoznania MS	Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak (ognisk objętych procesami zapalenia i demielinizacji)	Żadne	Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 1 plaki	Rozsiane w przestrzeni lub ≥ 2 zmian w MRI i wynik badania PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazują na dodatkowe uszkodzenie układu nerwowego	Jeden rzut choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak	Rozsiane w czasie wykazane w MRI lub drugi rzut choroby	Jeden rzut choroby, obiektywne dane wskazujące na 1 plakę (izolowane uszkodzenie OUN, izolowany objaw w badaniu klinicznym)	Rozsiane w przestrzeni w MRI lub ≥ 2 zmian w MRI i wynik PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub rozsiane w czasie, wykazane w MRI	Postępujące objawy wskazujące na MS	Dodatni wynik PMR, rozsiane w przestrzeni wykazane przez: • obecność ≥ 9 zmian w T2 w mózgu lub ≥ 2 zmian w rdzeniu lub 4–8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub • nieprawidłowy zapis VEP i 4–8 zmian w T2 w mózgu lub < 4 zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu kręgowym lub • rozsiane w czasie wykazane w MRI lub • stopniowa progresja w ciągu roku	Źródło: McDonald 2001, Potemkowski 2008
	Objawy kliniczne	Badania dodatkowe niezbędne do rozpoznania MS												
	Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne kliniczne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak (ognisk objętych procesami zapalenia i demielinizacji)	Żadne												
	Dwa lub więcej rzutów choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 1 plaki	Rozsiane w przestrzeni lub ≥ 2 zmian w MRI i wynik badania PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub oczekiwanie na kolejny rzut wskazują na dodatkowe uszkodzenie układu nerwowego												
	Jeden rzut choroby, obiektywne dowody wskazujące na obecność 2 lub więcej plak	Rozsiane w czasie wykazane w MRI lub drugi rzut choroby												
	Jeden rzut choroby, obiektywne dane wskazujące na 1 plakę (izolowane uszkodzenie OUN, izolowany objaw w badaniu klinicznym)	Rozsiane w przestrzeni w MRI lub ≥ 2 zmian w MRI i wynik PMR wskazujący na obecność prążków oligoklonalnych lub rozsiane w czasie, wykazane w MRI												
Postępujące objawy wskazujące na MS	Dodatni wynik PMR, rozsiane w przestrzeni wykazane przez: • obecność ≥ 9 zmian w T2 w mózgu lub ≥ 2 zmian w rdzeniu lub 4–8 zmian w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu lub • nieprawidłowy zapis VEP i 4–8 zmian w T2 w mózgu lub < 4 zmiany w mózgu i 1 zmiana w rdzeniu kręgowym lub • rozsiane w czasie wykazane w MRI lub • stopniowa progresja w ciągu roku													
Klasyfikacji Lublina i Reingoldam	Przyjęty w 1996 roku i obowiązujący do dziś podział kliniczny stwardnienia rozlanego, na następujące typy: RR – (ang. <i>relapsing-remitting</i> , postać rzutowo-remisyjna) – jasno zdefiniowane rzuty choroby, po których następuje całkowite lub częściowe cofnięcie się objawów; brak progresji choroby pomiędzy rzutami, SP – (ang. <i>secondary-progressive</i> , postać wtórnie postępująca) – początkowo choroba typu RR, następnie obserwuje się progresję choroby z rzutami lub ich brakiem, niewielkimi remisjami i okresami bez progresji, PP – (ang. <i>primary-progressive</i> , postać pierwotnie postępująca) – choroba od początku charakteryzująca się stałą progresją ze sporadycznymi okresami bez progresji i czasową niewielką poprawą, RP – (ang. <i>relapsing- progressive</i> , postać postępująco-nawracająca) – wg oryginalnej klasyfikacji brak jasno określonej definicji.	Źródło: Lublin 1996												
	EQ-5D		Skala służąca do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia. Pytania dotyczą 5 obszarów: zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja.	http://www.euroqol.org/										
	VAS		Wizualna Skala Analogowa. Skala służąca do pomiaru stopnia natężenia bólu. Pomiar polega na wskazaniu przez pacjenta nasilenia odczuwanego bólu na skali	Crichton 2001										

Nazwa skali/kwestionariusza	Opis skali/kwestionariusza	Uwagi/Źródło
	od 0 - zupełny brak bólu do 10 - najsilniejszy wyobraźalny ból.	

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocena jakości badań porównujących bezpośrednio PEG-IFN vs PLC

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEG-IFN z przyjętymi aktywnymi komparatorami, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji z jakąkolwiek alternatywną technologią lekową. Odnaleziono natomiast publikacje z badania rejestracyjnego dla wnioskowanego leku porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PEG-IFN vs PLC (ADVANCE) oraz publikację (Seddighzadeh 2013) przedstawiającą cząstkowe wyniki fazy przedłużonej badania ADVANCE (badanie ATTAIN). Na podstawie hierarchii jakości badań określonej w Wytycznych Agencji, badanie ADVANCE należało do typu IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją). Okres obserwacji wynosił 96 tyg. (ADVANCE) oraz dodatkowe zaplanowane 96 tyg. w fazie przedłużonej (ATTAIN). Badanie ADVANCE było rejestracyjnym badaniem RCT III fazy dla produktu leczniczego Plegridy.

W AKL wnioskodawcy badanie ADVANCE oceniono na 4 pkt w skali Jadad (1 pkt odjęty za nieprzedstawienie opisu metody randomizacji). Zdaniem analityków AOTMiT ocenę przeprowadzono prawidłowo. Badanie ATTAIN oceniono natomiast w AKL wnioskodawcy na 3 pkt. (obniżenie punktacji ze względu na: nieprzedstawienie opisu metody randomizacji oraz nieprzedstawienie informacji o utracie pacjentów z badania). Zdaniem analityków Agencji badanie to trudno jest obecnie jednoznacznie ocenić w skali Jadad. W chwili zakończenia prac nad AKL wnioskodawcy badanie to ciągle trwało, a w postaci pełnotekstowej publikacji opublikowano jedynie wynik badania cząstkowego (1 publikacja pełnotekstowa oraz inne doniesienia głównie w postaci materiałów konferencyjnych), na podstawie których nie można jednoznacznie ocenić jego metodologii. W czasie prac nad AWA wnioskodawca dostarczył do AOTMiT opublikowane po dacie złożenia wniosku: 2 postery konferencyjne oraz prezentację z konferencji AAN 2015, dotyczące badania ATTAIN (Arnold 2015, Kremenchutzky 2015) oraz analizy *post-hoc* badania ADVANCE (Kieseier 2015). Ze względu na charakter opublikowanych materiałów dotyczących badania ATTAIN (wyniki cząstkowe, postery i prezentacje konferencyjne) należy pamiętać o ograniczonej wiarygodności zamieszczonych w nich danych.

W skali Grade jakość danych z obydwu badań oceniono jako wysoką. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono w badaniu ADVANCE dla populacji ITT zdefiniowanej, jako pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Należy zwrócić uwagę, iż po pierwszym roku trwania badania grupa pacjentów przyjmujących placebo została ponownie zrandomizowana i kontynuowała leczenie PEG-IFN podawanym co 2 lub 4 tyg. (tzw. grupa z opóźnioną terapią). Co oznacza, że wyniki dla porównania PEG-IFN vs PLC dotyczą jedynie pierwszych 48 tyg. badania.

Ocena jakości badań włączonych do meta-analizy sieciowej

Ze względu na znaczną heterogeniczność badań (zróżnicowany czas trwania leczenia i obserwacji, różne punkty końcowe) wnioskodawca zdecydował się przeprowadzić meta-analizę sieciową (ang. *network meta-analysis*, NMA). Odnalezione badanie (ADVANCE) było podstawą przeprowadzonej NMA. Ramię PLC z tego badania posłużyło do pośredniej analizy skuteczności klinicznej PEG-IFN vs przyjęte komparatory. Została ona wykonana na zlecenie wnioskodawcy w zewnętrznej firmie analitycznej (HERONTM). Do weryfikacji AOTMiT przekazano pełny tekst tego opracowania. W ramach NMA przeprowadzono pośrednie porównanie skuteczności klinicznej PEG-IFN z wszystkimi substancjami czynnymi z grupy DMT, które są obecnie refundowane w Polsce w ramach wnioskowanego programu lekowego (interferonem beta-1a, interferonem beta-1b oraz octanem glatirameru). Dane na temat skuteczności porównywanych interwencji pochodziły z odnalezionych randomizowanych badań klinicznych. Do meta-analizy sieciowej włączono ich 16 (opisane w 257 publikacjach i jednym raporcie z badania):

- 1 randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem PEG-IFN w bezpośrednim porównaniu do PLC (ADVANCE);
- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1a z PLC (MSCRG, PRISMS, BRAVO);
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1b z PLC (IFNB MS);
- 4 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące GA z PLC (CONFIRM, Johnson 1995, Comi 2001, Bornstein 1987);

- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1a z IFNB-1b (*Etemadifar 2006*);
- 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące różne schematy dawkowania i drogi podania IFNB-1a (EVIDENCE);
- 3 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1a z GA (REGARD, CombiRx, *Calabrese 2011*);
- 2 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące IFNB-1b z GA (BECOME, BEYOND).

Czas trwania fazy zrandomizowanej badań wynosił od 36 tyg. (*Comi 2001*) do 260 tyg. (IFNB MS), a liczba uczestników wynosiła od 50 (*Bornstein 1987*) do 2 244 (BEYOND). Średnia wartość początkowa parametru EDSS wynosiła od 2,2 do 2,5, natomiast średnia liczba zaostrzeń choroby w roku poprzedzającym badanie wynosiła od 1,4 do 1,9. Jakość włączonych do NMA badań wnioskodawca ocenił w skali Jadad w sposób następujący: 4 x 2/5 (*Etemadifar 2006*, REGARD, *Calabrese 2011*, BECOME), 6 x 3/5 (MSCRG, EVIDENCE, CONFIRM, *Johnson 1995*, *Comi 2001*, *Bornstein 1987*), 3 x 4/5 (ADVANCE, BRAVO, IFNB MS), 3 x 5/5 (PRISMS, CombiRx, BEYOND). Jakość danych z badań oceniono w skali Grade jako średnią lub wysoką. Wnioskodawca nie dostarczył wszystkich opublikowanych publikacji, opisujących włączone do NMA badania, w związku z czym nie była możliwa pełna weryfikacja wszystkich przedstawionych ocen ich jakości.

Po weryfikacji ocen jakości badań, dla których dostępne były publikacje, analitycy Agencji stwierdzili, iż badanie BRAVO ocenione w AKL wnioskodawcy na 4/5 w skali Jadad (obniżenie punktacji jedynie za brak opisu metody randomizacji), powinno otrzymać ocenę 2/5, gdyż dla porównania IFNB-1a 30 mcg vs. PLC, nie zastosowano podwójnego zaślepienia (było ono zaś zastosowane jedynie dla porównania laquinimogu vs PLC). W odniesieniu do przedmiotowego porównania zastosowano ang. *rater-blinded design* – czyli zaślepiono jedynie lekarza (neurologa) oceniającego efekty terapii. Nie przedstawiono w nim również opisu metody zaślepienia. Również badanie CONFIRM ocenione w AKL wnioskodawcy na 3/5 w skali Jadad (obniżenie punktacji za: brak opisu metody randomizacji i brak opisu metody zaślepienia), zdaniem analityków AOTMiT powinno otrzymać ocenę 2/5, gdyż dla porównania GA vs PLC, którego wyniki wykorzystano w NMA, nie zastosowano zaślepienia.

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia dotyczące swojej AKL:

- *nie zidentyfikowano badań klinicznych bezpośrednio porównujących PEG-IFN z wybranymi komparatorami w analizowanym wskazaniu, z tego względu przeprowadzono meta-analizę sieciową, która jednak zawsze jest obciążona pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez komparator pośredni dwóch różnych doświadczeń klinicznych, co może się następnie przełożyć na ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników, stąd też siłę wnioskowania z tego porównania oceniono jako umiarkowaną;*
- *zidentyfikowano tylko 1 badanie z zastosowaniem PEG-IFN w analizowanym wskazaniu, jednak wynika to z faktu, że PEG-IFN jest nowym produktem leczniczym;*
- *w badaniach okres obserwacji był zróżnicowany i wahał się od 36 tygodni do 260 tygodni;*
- *jedynie w przypadku kilku punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie meta-analizy sieciowej;*
- *badania RCT włączone do analizy różniły się poziomem wiarygodności, ponieważ według skali Jadad oceniono je w zakresie 2-5 punktów;*
- *badania różniły się oceną metodyki, wyników i jakości dowodów naukowych w skali GRADE;*
- *w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.*

Powyższe ograniczenia są spójne ze zidentyfikowanymi przez analityków Agencji.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocena jakości syntezy wyników w badaniach porównujących bezpośrednio PEG-IFN vs. PLC

W części właściwej przedłożonej AKL Wnioskodawca ze względu na dostępność badań wykonał jedynie syntezę jakościową wyników z badania ADVANCE. W tabelach zestawiał bowiem jego wyniki dla bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania PEG-IFN vs PLC. Przedstawiono wyniki z pierwszego roku badania dla porównania PEG-IFN w dawce 125 µg co 2 tyg. vs. PLC. Pomięto

ramię badania, w którym pacjenci otrzymywali PEG-IFN w dawce 125 µg co 4 tyg. (dawkowanie niezgodne z ChPL preparatu Plegridy i wnioskiem refundacyjnym).

Przy opracowaniu wyników w AKL Wnioskodawcy korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirec.

Opisy metod syntezy danych zastosowanych przy przedstawianiu wyników analizy znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 27-31).

Ocena jakości syntezy wyników w meta-analizie sieciowej

Po przeprowadzeniu oceny heterogeniczności odnalezionych badań klinicznych spełniających zdefiniowane kryteria włączenia do opracowania, zdecydowano się na przeprowadzenie meta-analizy sieciowej. Porównywanie wyników skuteczności dla poszczególnych punktów końcowych przeprowadzono z użyciem hierarchicznych modeli prawdopodobieństwa stworzonych z wykorzystaniem programu WinBUGS® v. 1.4.3. Dobór porównywanych punktów końcowych przeprowadzono na podstawie zaleceń EMA z 2006 roku (EMA 2006) (EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003485.pdf).

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

- roczny wskaźnik rzutów choroby – oceniany w 16 włączonych do meta-analizy badaniach (ADVANCE, MSCRG, PRISMS, BRAVO, IFNB MS, CONFIRM, *Johnson 1995*, *Bornstein 1987*, *Etemadifar 2006*, EVIDENCE, REGARD, CombiRx, *Calabrese 2011*, BECOME, BEYOND);
- ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 3 miesiące – oceniony w 8 włączonych do meta-analizy badaniach (ADVANCE, PRISMS, BRAVO, IFNB MS, CONFIRM, *Johnson 1995*, EVIDENCE, BEYOND);
- ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 6 miesięcy – oceniony w 7 włączonych do meta-analizy badaniach (ADVANCE, MSCRG, BRAVO, CONFIRM, EVIDENCE, REGARD, BECOME);
- roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji - oceniony w 5 włączonych do meta-analizy badaniach (ADVANCE, PRISMS, IFNB MS, CONFIRM, *Comi 2001*);
- odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po 12 miesiącach leczenia - oceniony w 5 włączonych do meta-analizy badaniach (ADVANCE, PRISMS, CONFIRM, EVIDENCE, BECOME).

Przeprowadzono również pośrednie porównanie wyników, dotyczących bezpieczeństwa stosowania poszczególnych z analizowanych leków. W tym celu dokonano przekształcenia zawartych w publikacjach źródłowych informacji, dotyczących zdarzeń niepożądanych tak, aby było możliwe ich przedstawienie w postaci rocznych ryzyk wystąpienia danego zdarzenia. W przedłożonej AKL zaprezentowano wyniki dla:

- wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- rezygnacji z udziału w badaniu;
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych;
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu.

Do meta-analizy włączono jedynie dane dotyczące najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (u ≥ 5% pacjentów z grupy leczonej dla porównania z aktywnym komparatorem i u ≥ 3% pacjentów z grupy leczonej dla porównania z PLC).

W ramach meta-analizy sieciowej porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych stosowanych w następujących dawkach:

- PEG-IFN w dawce: 125 µg raz na 2 tygodnie (ADVANCE);
- Interferon beta-1a w dawkach: 30 µg raz w tygodniu (MSCRG, EVIDENCE, *Etemadifar 2006*, CombiRx, *Calabrese 2011*, BRAVO); 22 µg trzy razy w tygodniu (PRISMS); 44 µg trzy razy w tygodniu (REGARD, PRISMS, EVIDENCE, *Etemadifar 2006*, *Calabrese 2011*);
- Interferon beta-1b w dawce: 250 µg co drugi dzień (IFNB MS, *Etemadifar 2006*, BECOME, BEYOND);

- Octan glatirameru w dawce: 20 mg codziennie (REGARD, Comi 2001, Johnson 1995, CONFIRM, CombiRx, Calabrese 2011, Bornstein 1987, BECOME, BEYOND).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności stosowania PEG-IFN u pacjentów z RRSM. Wszystkie wyniki zostały zweryfikowane przez analityków AOTMiT. Wyniki, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**. W kolejnych częściach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki z badania ADVANCE dotyczące bezpośredniego porównania PEG-IFN vs. PLC oraz wyniki dla porównania pośredniego PEG-IFN vs. refundowane aktywne komparatory, uzyskane w ramach meta-analizy sieciowej.

Wyniki badań porównujących bezpośrednio PEG-IFN vs PLC – badanie ADVANCE

Istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami uzyskano dla następujących punktów końcowych: rocznego wskaźnika rzutów choroby, rezygnacji z udziału w badaniu, proporcji pacjentów z nawrotem choroby, trwałej progresji niesprawności ruchowej utrzymującej się 12 tyg., potwierdzonej trwałej progresji niesprawności ruchowej od ostatniego nawrotu choroby, oceny fizycznego aspektu zdrowia wg kwestionariusza SF-12, oceny w skali EQ-5D, oceny w skali EQ-5D VAS, liczby nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczby nowych aktywnych zmian, liczby hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych oraz objętości hipointensywnych zmian w obrazach T1-zależnych, objętości nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych, liczby zmian po wzmocnieniu gadolinem oraz objętości zmian po wzmocnieniu gadolinem, współczynnika transferu magnetyzacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna PEG-IFN vs. PLC, okres obserwacji 48 tyg.

Punkt końcowy		Wynik w grupach		Wynik analizy (95% CI)	Wartość p
		PEG-IFN N=512	PLC N=500		
Roczny wskaźnik rzutów choroby, ARR (95%CI)		0,256 (0,206; 0,318)	0,397 (0,328; 0,481)	RR = 0,644 (0,500; 0,831)	0,0007
Rezygnacja z udziału w badaniu (ogółem) [^] , n(%)		74 (14,5*)	44 (8,8*)	RR = 1,64 (1,16; 2,33)	<0,05*
Liczba pacjentów z nawrotem choroby, n(%)		90 (17,6*)	142 (28,4*)	RR = 0,62 (0,49; 0,78)*	<0,05
Proporcja pacjentów z rzutem choroby w czasie 48 tyg. (SE)		0,187 (0,0178)	0,291 (0,0206)	HR= 0,61 (0,47; 0,80)	0,0003
Proporcja pacjentów z trwałą progresją ^{^^} niesprawności utrzymującą się 12 tyg. (SE)		0,068 (0,0119)	0,105 (0,0142)	HR = 0,62 (0,40; 0,97)	0,0383
Trwała progresja niepełnosprawności utrzymującą się 12 tyg., n(%)		31 (6,15*)	50 (10,0*)	RR = 0,61 (0,39; 0,93)*	<0,05*
Trwała progresja niesprawności – od ostatniego nawrotu choroby, n(%)		70 (13,6)*	98 (19,6)*	RR = 0,70 (0,53; 0,92)*	<0,05*
Jakość życia, średnia zmiana (95%CI)	SF-12 (ocena fizyczna)	-0,55 (b.d.)	-3,64 (-5,18; -2,09)	MD = -3,09 (-0,66; -5,51)	0,0126
	EQ-5D	0,00 (b.d.)	-0,10 (-0,15; -0,06)	MD = 0,10 (0,04; 0,17)	0,0024
	EQ-5D VAS	0,75 (b.d.)	-8,83 (-13,00; -4,65)	MD = 9,58 (2,64; 16,54)	0,0068
		PEG-IFN N=457	PLC N=476		
Liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach ^{^^^} , średnia (95% CI)		3,6 (3,1; 4,2)	10,9 (9,6; 12,5)	MR = 0,33 (0,27; 0,40)	<0,0001
Objętość zmian w T2-zależnych obrazach średnia [cm ³]		-0,26	0,77	b.d.	<0,0001
Liczba nowych aktywnych zmian średnia (95% CI)		3,72 (3,2; 4,2)	11,2 (9,8; 12,7)	MR = 0,33 (0,27; 0,40)	<0,0001
Liczba hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach, średnia ± SE		1,8 ± 0,20	3,8 ± 0,31	% redukcji = 53 (37,6; 64,9)	<0,0001
Objętość hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach, średnia ± SE		0,32 ± 0,045	0,54 ± 0,052	MD = -0,22 (-0,35; -0,09)*	<0,05*
Objętość nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach, średnia ± SE		-0,26 ± 0,078	0,77 ± 0,115	MD = -1,03 (-1,45; -0,61)*	<0,05*
		PEG-IFN N=457	PLC N=477		

Punkt końcowy	Wynik w grupach		Wynik analizy (95% CI)	Wartość p
Liczba zmian po wzmocnieniu gadolinem średnia ± SE	0,2 ± 0,05	1,4 ± 0,17	% redukcji = 86 (77,6; 90,1)	<0,0001
Objętość zmian po wzmocnieniu gadolinem średnia ± SE	-0,13 ± 0,021	0,06 ± 0,057	MD = -0,19 (-0,31; -0,07)*	<0,05*
	PEG-IFN N=314	PLC N=336		
Współczynnik k transferu magnetyzacji średnia % zmiana ± SD	-0,129 ± 1,6050	-0,382 ± 1,6103	MD = 0,25 (0,01; 0,50)*	<0,05*

RR - ang. *Rate Ratio*; współczynnik k częstości, HR - ang. *Hazard Ratio*; hazard względny, MD - ang. *Mean Difference*; średnia różnica, MR - ang. *Mean Ratio*; średni stosunek.

* obliczone przez autorów AKL Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych, ^ PK obejmujący utratę pacjentów z badania z powodu: AE, zgonu, utraty z okresu obserwacji, wycofania zgody na udział w badaniu, wycofania na wniosek badacza i inne, ^^ Trwała progresja została zdefiniowana jako: utrzymujący się przez 12 tyg. wzrost wartości EDSS o $\geq 1,0$ powyżej wartości początkowej (jeżeli EDSS początkowy $\geq 1,0$) lub utrzymujący się przez 12 tyg. wzrost wartości EDSS o $\geq 1,5$ powyżej wartości początkowej (jeżeli EDSS początkowy wynosił 0,0), ^^^ Informacje o pacjentach, którzy w trakcie badania zmienili sposób leczenia były szacowane na podstawie ostatnich dostępnych danych, przy założeniu stałego tempa rozwoju zmian. Dotyczy 18 osób z grupy PGN-IFN i 18 z grupy PLC.

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również opublikowane wyniki skuteczności PEG-IFN z badania ADVANCE, odnoszące się do 2 letniego okresu obserwacji (*Kieseier 2014*). Oceniono je za pomocą ARR oraz liczby nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych. Wyniki w tejże publikacji zaprezentowano w podziale na uzyskane po pierwszym oraz po drugim roku leczenia. Zaobserwowano postępującą z czasem redukcję ARR wśród pacjentów przyjmujących PEG-IFN: po pierwszym roku leczenia wynosił on 0,230 (95% CI: 0,183–0,291), natomiast po dwóch latach obniżył się do 0,178 (95% CI: 0,136–0,233). Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych po pierwszym roku terapii PEG-IFN wynosiła 4,1 oraz 1,9 po drugim roku leczenia PEG-IFN.

W przedłożonej AKL przedstawiono również wyniki analizy *post-hoc* do badania ADVANCE wykonanej na podstawie wyników z pierwszego roku obserwacji (*Arnold 2014* – abstrakt konferencyjny). Wykazano w niej istotną statystycznie przewagę pacjentów leczonych PEG-IFN nad przyjmującymi PLC dla następujących punktów końcowych: braku aktywności choroby (ang. *Freedom from Measured Disease Activity*; FMDA), mierzonej w badaniu MRI, FMDA mierzonej klinicznie, FMDA mierzonej w badaniu MRI i klinicznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna peginterferonu beta-1a w porównaniu do placebo - analiza *post-hoc*

Punkt końcowy	Wynik w grupach		Wynik analizy RB (95% CI)	Wartość p
	PEG-IFN N=512	PLC N=500		
FMDA mierzona MRI**	209* (40,9%)	96* (19,1%)	2,13 (1,73; 2,62)	<0,04
FMDA mierzona klinicznie***	406* (79,3%)	342* (68,4%)	1,16 (1,08; 1,25)	<0,01
FMDA ogółem	174* (33,9%)	76* (15,1%)	2,24 (1,76; 2,84)	<0,0001

* obliczone przez autorów AKL Wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych, ** brak zmian po wzmocnieniu gadolinem w 24. i w 48. tygodniu oraz brak nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych w 48. tygodniu w porównaniu do wartości początkowych, *** brak nawrotów choroby lub potwierdzona trwająca 12 tygodni progresja niesprawności ruchowej po 48 tygodniach.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki porównania skuteczności klinicznej w subgroupach dla następujących punktów końcowych: ARR, proporcja pacjentów z nawrotem choroby, trwała progresja niesprawności, liczba nowych lub nowo powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych. Nie pochodzą one z opublikowanych w czasopiśmie naukowym artykułów, lecz zostały obliczone na potrzeby wewnętrznego opracowania firmy Biogen. Uzyskane wyniki nie wpływają na wnioski z przedstawionej AKL i nie odnoszą się bezpośrednio do proponowanego programu lekowego i z tego powodu nie zostały zamieszczone w niniejszej AWA. Są one dostępne w AKL wnioskodawcy na str. 39-50.

Dodatkowo w czasie prac nad niniejszą AWA wnioskodawca przesłał do Agencji wyniki kolejnej analizy *post-hoc* z badania ADVANCE, przedstawione na sesji plakatowej tegorocznego kongresu AAN (poster *Kieseier 2015*). Populację w tejże analizie stanowiła podgrupa pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby przed lub w 48 tyg. terapii PEG-IFN w ramach badania ADVANCE, a jej celem była ocena wpływu zastosowanej terapii na występowanie klinicznych rzutów SM oraz ich powiązanie ze zmianami w obrazie MRI. Do analizy, mającej na celu określenie związku rzutu choroby ze zmianami w obrazie MRI, zakwalifikowano 39 z 500 pacjentów z grupy PLC i 18 z 512 pacjentów z grupy PEG-IFN, u których w trakcie pierwszego roku terapii wystąpiło 24 tyg. potwierdzone pogorszenie niepełnosprawności (ang. *confirmed disability progression*, CPD). Przyczyna CPD mogła być związana z rzutem choroby bądź też nie. Autorzy powyższego posteru wskazują, iż względna redukcja ryzyka wystąpienia 24 tyg. CDP dla porównania PEG-IFN vs PLV grup wyniosła: 61,2% (p = 0,0207). Natomiast analizę wyników obrazowania MRI wykonano m.in. w populacji:

385 pacjentów z grupy PLC i 270 z grupy PEG-IFN, u których do 48 tyg. badania włącznie zaobserwowano nową lub nowopowiększającą się zmianę w obszarze T2 zależnym, w porównaniu do PLC, niezależnie od wystąpienia rzutu choroby. Wśród powyższych chorych w grupie PEG-IFN względem grupy PLC stwierdzono niższy odsetek chorych (w porównaniu do stanu w momencie włączenia do badania) z nowymi hipointensywnymi zmianami w obszarze T1 (66,7 vs 74,0%) oraz ze zmianami widocznymi po wzmocnieniu Gd (18,9 vs 45,2%). Ponadto autorzy tegoż posteru stwierdzili na podstawie otrzymanych wyników, iż dane z badań MRI wskazywały, iż u pacjentów, którzy doświadczyli rzutu choroby w ciągu 48 tyg. terapii, występowało znacząco mniej zmian w badaniu MRI.

Wyniki porównania pośredniego PEG-IFN vs. przyjęte komparatory – meta-analiza sieciowa

W ramach przeprowadzonej meta-analizy sieciowej wykazano istotną statystycznie przewagę PEG-IFN nad PLC dla następujących punktów końcowych: ARR, progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące i progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy, a także istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wskazującą na przewagę PEG-IFN nad IFNB-1a w dawce 30 µg (Avonex) dla punktu końcowego progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy. Dla wszystkich pozostałych ocenianych punktów końcowych oraz porównań PEG-IFN z refundowanymi komparatorami nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W ramach NMA przeprowadzono również analizę wrażliwości. Jej wyniki wykazały m.in., iż dla punktu końcowego: *potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy*, w wariancie, w którym uwzględniony zostanie czas trwania badania wykazano przewagę PEG-IFN nad GA. Dla pozostałych z analizowanych wariantów nie wykazano nowych istotnie statystycznie wyników (AKL wnioskodawcy str. 77-87).

Szczegółowe wyniki NMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki meta-analizy sieciowej wnioskodawcy dla porównania pośredniego PEG-IFN vs przyjęte komparatory

Porównanie	Punkt końcowy				
	Roczny wskaźnik rzutów choroby – ARR (95% CrI)	Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 m HR (95% CrI)	Potwierdzona progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 m HR (95% CrI)	Roczny wskaźnik nawrotów choroby wymagających hospitalizacji RR (95% CrI)	Odsetek pacjentów bez nawrotów choroby po roku terapii RR (95% CrI)
INF beta-1a 30 µg qw	0,877 (0,650 – 1,196)	0,737 (0,427 – 1,257)	0,535 (0,282 – 0,987)	b.d.	0,970 (0,188-11,91)
INF beta-1b 250 µg EOD	0,954 (0,696 – 1,307)	0,710 (0,419 – 1,172)	0,799 (0,229 – 3,313)	0,972 (0,002 – 484,40)	1,077 (0,212 – 17,68)
INF beta-1a 22 µg tiw	0,916 (0,642 – 1,300)	0,749 (0,421 – 1,295)	b.d.	0,987 (0,005 – 199,40)	0,955 (0,181 – 4,520)
INF beta-1a 44 µg tiw	0,984 (0,724 – 1,359)	0,834 (0,485 – 1,425)	0,553 (0,275 – 1,091)	0,695 (0,001 – 310,70)	0,876 (0,171 – 3,509)
Octan glatimeru 20 mg od	1,001 (0,749 – 1,373)	0,707 (0,420 – 1,159)	0,619 (0,315 – 1,186)	1,091 (0,002 – 461,40)	1,101 (0,213 – 6,320)
Placebo	0,650 (0,493 – 0,867)	0,579 (0,366 – 0,891)	0,431 (0,243 – 0,732)	0,556 (0,007 – 42,020)	1,282 (0,242 – 1,916)

CrI (ang. *Credible Interval*) – przedział wiarygodności, qw (ang. *once weekly*) – dawka 1xtydzień, tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3x tydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1xdobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. dzień

Dodatkowa ocena skuteczności stosowania

W poniższym rozdziale przedstawiono pokrótce wyniki badania ATTAIN (po pierwszym roku obserwacji), pochodzące z posteru konferencyjnego *Arnold 2015* oraz prezentacji *Kremenchutzky 2015*, zaprezentowanych na kongresie AAN w drugiej połowie kwietnia br. Zostały one przesłane do Agencji przez Wnioskodawcę.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w powyższych doniesieniach konferencyjnych długookresowe (3 letnie) stosowanie PEG-IFN nie wiąże się z obniżeniem skuteczności jego stosowania. ARR oszacowany dla 1. roku badania ATTAIN (3-ci rok stosowania ocenianego leku) wyniósł 0,207. Była to wartość zbliżona do tej obserwowanej dla łączenie 3-letniej obserwacji (ARR=0,209) oraz niższa niż wartość obserwowana po pierwszym roku badania ADVANCE. Zaobserwowano również utrzymanie wyników z badania ADVANCE w odniesieniu do zmian w badaniu MRI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Należy zauważyć, iż poniższe wyniki dot. populacji ITT z badania ATTAIN

Tabela 20 Wyniki badań ADVANCE oraz ATTAIN (Arnold 2015, Kremenchutzky 2015)

Punkt końcowy	Rok 1 (badanie ADVANCE) (n*=376)	Rok 2 (badanie ADVANCE) (n*=374)	Rok 3 (badanie ATTAIN) (n*=275)
Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR)	0,241**	0,179**	0,207
Zmiany w obrazach MRI w ujęciu rocznym			
Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w T2-zależnych obrazach	3,9**	1,9	1,9
Średnia liczba hipointensywnych zmian w T1-zależnych obrazach	1,7*	0,7	0,8
Średnia skumulowana liczba zmian Gd+	0,5	0,2	0,2

*n - liczba przebadanych pacjentów

** Komentarz analityka AOTMiT: Zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy wynikami prezentowanych wyników z publikacji *Arnold 2015* w stosunku do publikacji pełnotekstowej dla badania ADVANCE – *Calabresi 2014*, rozbieżność może wynikać z faktu, iż w publikacji *Calabresi 2014* przedstawiono wyniki dla skorygowanej średniej liczby zmian T2-zależnych.

Dodatkowo w posterze *Arnold 2015* przedstawiono informacje dotyczące analizy wskaźnika NEDA (ang. *No Evidence of Disease Activity* – brak dowodów na aktywność choroby), będącego złożoną miarą obrazującą osiągnięcie celów w leczeniu SM. Należy tu podkreślić, iż ze względu na brak jednoznacznej definicji tego parametru, utrudnione jest porównanie otrzymanych wyników względem wyników innych badań.

W powyższym posterze zaprezentowano wyniki analizy *post-hoc* wyników badania ATTAIN, uzyskanych po 1-szym roku obserwacji. Oceniano w niej następujące punkty końcowe:

- NEDA – odsetek pacjentów bez cech aktywności choroby (zarówno klinicznych jak i w badaniu MRI);
- NEDA wg. oceny klinicznej – brak nawrotów choroby oraz brak potwierdzonej progresji niepełnosprawności choroby w ciągu 24 tygodni.
- NEDA wg. oceny w MRI – brak zmian GD+ oraz nowych lub powiększających się zmian T2.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21 Odsetek pacjentów, u których stwierdzono brak dowodów na aktywność choroby (NEDA)

Punkt końcowy	Rok 1 (badanie ADVANCE) (n*=376)	Rok 2 (badanie ADVANCE) (n*=374)	Rok 3 (badanie ATTAIN) (n*=275)
NEDA	34,8	54,3	48,7
NEDA oceniony pod kątem klinicznym	80,3	83,8	85,1
MRI NEDA	41,2	62,6	59,8

*n - liczba przebadanych pacjentów

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z ChPL Plegridy (data ostatniej aktualizacji: 31.03.2015 r.)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem PEG-IFN należą: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów. Profil bezpieczeństwa przedstawiony w *ChPL Plegridy* opiera się na wynikach badaniach *ADVANCE* oraz *ATTAIN*, które zostały szczegółowo opisane poniżej.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla zastosowania PEG-IFN w terapii SM, pochodzące z badania *ADVANCE* i *ATTAIN*. Wyniki, dla których osiągnięto istotną statystycznie (IS) różnicę pomiędzy badanymi grupami zapisano **pogrubioną czcionką**.

ADVANCE – porównanie PEG-IFN vs PLC

Podsumowując wyniki analizy bezpieczeństwa porównujące PEG-IFN vs PLC, w badaniu ADVANCE IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść peginterferonu beta-1a osiągnięto dla następujących punktów końcowych:

- Ciężkie działania niepożądane ogółem [RR=0,71 (95% CI: 0,51; 0,98), p<0,05],
- Nawrót stwardnienia rozsianego [RR=0,60 (95% CI: 0,40; 0,89), p<0,05],
- Zapalenie nosogardzieli [RR=0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), p<0,05].

Dla pozostałych punktów końcowych osiągnięto IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na niekorzyść PEG-IFN względem PLC. Były to:

- Działania niepożądane ogółem [RR=1,13 (95% CI: 1,08; 1,18), p<0,05],
- Działania niepożądane ogółem z wykluczeniem nawrotu stwardnienia rozsianego [RR=1,18 (95% CI: 1,12; 1,24), p<0,05],
- Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem rozsianego [RR=1,69 (95% CI: 1,54; 1,84), p<0,05],
- Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu [RR=3,49 (95% CI: 1,52; 7,99), p<0,05],
- Grypopodobna choroba prowadząca do rezygnacji z udziału w badaniu
- Poważne działania niepożądane [RR=1,66 (95% CI: 1,21; 2,28), p<0,05]
- Zaczerwienienie w miejscu iniekcji [RR=9,32 (95% CI: 6,66; 13,05), p<0,05]
- Grypopodobna choroba [RR=3,70 (95% CI: 2,89; 4,75), p<0,05]
- Gorączka [RR=2,93 (95% CI: 2,33; 3,68), p<0,05]
- Ból głowy [RR=1,33 (95% CI: 1,13; 1,55), p<0,05]
- Ból mięśni [RR=3,16 (95% CI: 2,14; 4,67), p<0,05]
- Dreszcze [RR=3,74 (95% CI: 2,40; 5,81), p<0,05]
- Ból w miejscu iniekcji [RR=5,01 (95% CI: 2,92; 8,60), p<0,05]
- Zapalenie stawów [RR=1,59 (95% CI: 1,06; 2,38), p<0,05]

Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym prowadzącym do odstawienia wnioskowanego leku była choroba grypopodobna.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki dla najważniejszych punktów końcowych oraz tych, dla których różnice pomiędzy badanymi grupami były IS. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa znajdują się w AKL Wnioskodawcy na str. 63.

Tabela 22 Ocena bezpieczeństwa terapii peginterferonem beta-1a vs placebo – badanie ADVANCE

Punkt końcowy	n (%)		RR/peto OR (95% CI)	Wartość p
	PEG-IFN N=512	PLC N=500		
AE ogółem	481 (94)	417 (83)	1,13 (1,08; 1,18)	< 0,00001
AE ogółem z wyłączeniem nawrotu SM	477 (93)	394 (79)	1,18 (1,12; 1,24)	< 0,00001
AE związane z zastosowanym leczeniem	459 (90)	266 (53)	1,69 (1,54; 1,84)	< 0,00001
AE prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu	25 (5)	7 (1)	3,49 (1,52; 7,99)	0,003
Grypopodobna choroba prowadząca do rezygnacji z udziału w badaniu	4 (<1)	0 (0)	7,26 (1,02; 51,70)^	0,05
Zgony**	1 (<1)	2 (<1)	0,49 (0,04; 5,37)*	0,56
Poważne AE	90 (18)	53 (11)	1,66 (1,21; 2,28)	0,002
SAE ogółem	55 (11)	76 (15)	0,71 (0,51; 0,98)	0,04
SAE ogółem z wyłączeniem nawrotu SM	24 (5)	23 (5)	1,02 (0,58; 1,78)	0,95
SAE występujące u ≥2 pacjentów				
Nawrót SM	35 (7)	57 (11)	0,60 (0,40; 0,90)	0,01
AE występujące u ≥10% pacjentów				
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	315 (62)	33 (7)	9,32 (6,66; 13,05)	< 0,00001
Grypopodobna choroba	239 (47)	63 (13)	3,70 (2,89; 4,75)	< 0,00001
Gorączka	228 (45)	76 (15)	2,93 (2,33; 3,68)	< 0,00001
Ból głowy	224 (44)	165 (33)	1,33 (1,13; 1,55)	0,0005
Nawrót stwardnienia rozsianego	96 (19)	159 (32)	0,59 (0,47; 0,74)	< 0,00001

Punkt końcowy	n (%)		RR/peto OR (95% CI)	Wartość p
	PEG-IFN N=512	PLC N=500		
Ból mięśni	97 (19)	30 (6)	3,16 (2,14, 4,67)	< 0,00001
Dreszcze	88 (17)	23 (5)	3,74 (2,40, 5,81)	< 0,00001
Ból w miejscu iniekcji	77 (15)	15 (3)	5,01 (2,92, 8,60)	< 0,00001
Astenia	68 (13)	38 (8)	1,75 (1,20, 2,55)	0,004
Świąd w miejscu iniekcji	68 (13)	6 (1)	11,07 (4,85, 25,27)	< 0,00001
Zapalenie nosogardzieli	53 (10)	77 (15)	0,67 (0,48, 0,93)	0,02
Zapalenie stawów	57 (11)	35 (7)	1,59 (1,06, 2,38)	0,02

AE (ang. *adverse events*) – zdarzenie niepożądane; SAE (ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenie niepożądane

* **Komentarz analityka AOTMiT:** Podana w AKL Wnioskodawcy wartość 95%CI dla liczby zgonów równa: (0,06; 3,72), odbiega od wartości obliczonych przez analityków Agencji, które zostały przedstawione w powyższej tabeli. Nie zmienia się jednakże wnioskowanie o braku IS różnicy pomiędzy grupami dla częstości zgonów.

** **Komentarz analityka AOTMiT:** Łącznie w trakcie badania ADVANCE wystąpiły 4 zgony, w tym 2 w grupie PLC (jeden z nieznaną przyczyną, drugi z powodu krwotoku podpajęczynówkowego) i 1 w grupie PEG-IFN (podawanego 1x/2 tyg.) z powodu wstrząsu septycznego.

^ Obliczone metodą peto OR

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych przeprowadzonych w trakcie badania ADVANCE. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki dotyczące jedynie punktów końcowych, dla których wykazano IS różnicę pomiędzy badanymi grupami, pozostałe wyniki dostępne są w analizie wnioskodawcy na str.66-67.

Tabela 23 Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych przy terapii PEG-IFN vs PLC – badanie ADVANCE

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)	Wartość p	
	PEG-IFN N=507	PLC N=499			
Liczba białych krwinek $<3 \times 10^9/L$	34 (7)	5 (1)	6,69 (2,64, 16,97)	< 0,0001	
ALT	>1xULN	251 (50)	129 (26)	1,92 (1,61, 2,28)	< 0,00001
	$\geq 3 \times ULN$	36 (7)	14 (3)	2,53 (1,38, 4,63)	0,003
AST	>1xULN	166 (33)	73 (15)	2,24 (1,75, 2,86)	< 0,00001
Obecność przeciwciał wiążących (BAbs)	41 (8)	10 (2)	4,04 (2,04, 7,97)	< 0,0001	

Analiza bezpieczeństwa na podstawie meta-analizy sieciowej

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej wskazują, iż stosowanie PEG-IFN w porównaniu do przyjętych komparatorów, wiąże się z wyższym rocznym ryzykiem: wystąpienia działań niepożądanych, wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych i rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu. Jedynie dla punktu końcowego: roczne ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu, wykazano wyższe niż dla wnioskowanego leku prawdopodobieństwo wystąpienia dla INF-1a 44 μg (12,3% vs. 10,4% PEG-IFN).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Pogrubiono w niej najwyższe roczne ryzyko dla każdego z analizowanych punktów końcowych.

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa PEG-IFN w porównaniu do wybranych komparatorów.

Interwencja	Roczne ryzyko				
	wystąpienia AEs	wystąpienia SAEs	rezygnacji z udziału w badaniu	rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia AEs	rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu
PEG-IFN 125 μg q2w	77,0%	8,6%	10,4%	5,7%	0,39%
INF beta-1a 30 μg qw	57,5%	4,4%	7,9%	3,5%	0,06%
INF beta-1b 250 μg EOD	b.d.	b.d.	6,1%	0,6%	0,00%
INF beta-1a 22 μg tiw	b.d.	b.d.	6,0%	1,6%	0,26%
INF beta-1a 44 μg tiw	72,6%	4,2%	12,3%	3,6%	0,15%
Octan glatimeru 20 mg od	66,3%	6,6%	7,3%	2,6%	0,11%

qw (ang. *once weekly*) – dawka 1x tydzień, q2w (ang. *every 2 weeks*) – dawka co 2 tyg., tiw (ang. *thrice a week*) – dawka 3x tydzień, od (ang. *once daily*) – dawka 1x dobę, EOD (ang. *Every Other Day*) – dawka co 2. Dzień.

ATTAIN – wyniki po pierwszym roku zaplanowanego 2-letniego okresu obserwacji

W przesłanej przez Wnioskodawcę (pismo z dnia 7 maja 2015 r.) prezentacji *Kremenchutzky 2015* z 67. konferencji AAN, przedstawiono poniższe wyniki dla długookresowej oceny bezpieczeństwa stosowania PEG-IFN w leczeniu SM. Podkreślić należy, że w poniższym opisie „n” oznacza liczbę zdarzeń, a nie liczbę pacjentów, u których te zdarzenia wystąpiły. Całkowita ilość zdarzeń, odnotowanych w pierwszym roku badania ATTAIN równa jest 557. Przedstawione zdarzenia wystąpiły u ponad 15% pacjentów uczestniczących w badaniu przez 3 lata. W tym SAE było 40, a poważnych AE odpowiednio 39 i 41. W badaniu tym raportowano następujące zdarzenia niepożądane:

- Rumień w miejscu wstrzyknięcia: n=189 (34%)
- Objawy grypopodobne: n=185 (33%)
- Ból głowy: n=119 (21%)
- Gorączka: n=93 (17%)
- Rzut choroby: n=63 (11%)
- Bóle mięśni: n=47 (8%)
- Dreszcze: n=35 (6%)
- Ból w miejscu wstrzyknięcia: n=25 (4%)
- Zapalenie nosogardzieli: n=30 (5%)
- Astenia: n=24 (4%)
- Ból pleców: n=25 (4%)
- Zmęczenie: n=34 (6%)
- Świąd w miejscu wstrzyknięcia: n=23 (4%)

W pierwszym roku badania ATTAIN odnotowano również następujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych:

- 4 przypadki obniżenia poziomu czerwonych krwinek do $\leq 3.3 \times 10^{12}/L$,
- 41 przypadków leukopenii ($<3 \times 10^9/L$) oraz 1 przypadek podwyższenia poziomu białych ciałek krwi do $> 16 \times 10^9/L$,
- 27 przypadków obniżenia poziomu limfocytów do $<0.8 \times 10^9/L$,
- 19 przypadków obniżenia stężenia hemoglobiny do $\leq 100 \text{ g/L}$,
- 4 przypadki trombocytopenii ($\leq 100 \times 10^9/L$).

Całkowita ilość zdarzeń związanych z nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych wyniosła 521.

Wyniki badania ATTAIN wskazują na bezpieczeństwo stosowania PEG-IFN i są one zbieżne z wynikami analizy bezpieczeństwa przeprowadzonymi na podstawie badania ADVANCE.

Należy jednak podkreślić, że powyższe informacje dotyczące badania całkowitego ATTAIN pochodzą z abstraktów konferencyjnych, a więc ich wiarygodność jest ograniczona.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA oraz *La Revue Prescrire*

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Plegridy w leczeniu SM, w analizie klinicznej Wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (aktualne na dzień 29.03.2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), *Health Canada*, Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex*.

W celu weryfikacji powyższego wyszukiwania w dniu 14.04.2015 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili własne. W jego wyniku odnaleziono Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, opublikowany na stronie URPL przed datą złożenia wniosku. Powyższy brak został wskazany w piśmie o niezgodności przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Ostatecznie komunikat ten został uwzględniony przez wnioskodawcę w nadesłanych uzupełnieniach analiz, względem powyższego Rozporządzenia.

Zgodnie z nim: podczas terapii interferonami beta w tym peginterferonem beta-1a u pacjentów z SM istnieje ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej oraz zespołu nerczycowego. Mogą one wystąpić *dopiero po kilku miesiącach a nawet latach od rozpoczęcia leczenia*. Konieczna jest uważna obserwacja pacjentów pod

kątem wystąpienia powikłań, a w razie potrzeby szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz zaprzestanie stosowania preparatów zawierających w składzie interferon beta. Podkreślenia wymaga fakt, iż informacje o odnotowanych przypadkach mikroangiopatii zakrzepowej oraz zespołu nerczycowego są uwzględnione w aktualnej ChPL Plegridy.

Nie odnaleziono innych dodatkowych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania PEG-IFN na stronach internetowych EMA, FDA oraz czasopisma *La Revue Prescrire*.

Hu 2015

Jest to publikacja odnaleziona przez analityków Agencji podczas wyszukiwania kontrolnego, dotycząca stosowania PEG-IFN u osób z chorobami nerek. Została ona opublikowana po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.

W badaniu tym oceniano wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę i farmakodynamikę po podaniu PEG-IFN. Włączani byli jedynie pacjenci ze stabilną chorobą nerek (brak zmian w ciągu jednego miesiąca przed włączeniem). Zakwalifikowano 35 pacjentów, których przydzielono do 5 grup według ciężkości zaburzeń nerek. Wykazano podobny profil bezpieczeństwa we wszystkich z analizowanych grupach. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były dreszcze, ból głowy, objawy grypopodobne i gorączka. Żadna z osób nie zaprzestała terapii z powodu AEs. Nie zaobserwowano znaczących zależności pomiędzy typem i częstością występowania zdarzeń niepożądanych, a stopniem zaburzeń czynności nerek.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przedłożonej analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie opublikowanych analiz ekonomicznych, oceniających kosztową efektywność wnioskowanego leku (data wyszukiwania 25.11.2014 r.). W wyniku przeszukania baz CRC, MEDLINE (via PubMed) oraz EMBASE, odnaleziono jeden abstrakt (poster) konferencyjny (O'Day 2014), zaprezentowany w 2014 r. na corocznym (66-tym) spotkaniu American Academy of Neurology (*The 66th AAN Annual Meeting*). Analiza ta była sponsorowana przez podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego leku.

W opracowaniu tym porównano roczne koszty stosowania leku Plegridy i PLC oszacowane na podstawie wyników uzyskanych w badaniu ADVANCE w perspektywie płatnika publicznego w US. W oszacowaniach uwzględniono jedynie koszty opieki nad pacjentem i wykazano ich zmniejszenie przy stosowaniu PEG-IFN względem PLC. Oszczędności te wykazano ze względu na uwzględnienie dodatkowego efektu klinicznego, uzyskanego ww. badaniu (wyniki dla pierwszego roku), w odniesieniu do:

- częstotliwości hospitalizacji,
- podań dożylnych steroidów (5 dni terapii metyloprednizolonem i.v.) w warunkach ambulatoryjnych,
- występowania rzutów choroby.

Przeprowadzone oszacowania wykazały, że stosowanie PEG-IFN w leczeniu SM wiąże się z uzyskaniem oszczędności względem PLC, wynoszącymi w skali roku odpowiednio: \$1 297, \$62 oraz \$1 941 na pacjenta. Autorzy te same analizy wskazali, iż stosowanie PEG-IFN wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem zmniejszenia kosztów związanych z rzutami choroby w porównaniu do PLC.

Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji, przeprowadzone dnia 16.04.2015 r., również nie zidentyfikowało innych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby analizowanego problemu decyzyjnego. Odnaleziono jedynie opublikowane w kwietniu 2015 r. opracowanie wtórne, w których analizowano skuteczność oraz roczny koszt terapii nowo zarejestrowanych oraz powszechnie stosowanych leków stosowanych w terapii SM (*English 2015*). W opracowaniu tym przytoczono wyniki badania ADVANCE, opisanego wcześniej w niniejszej AWA oraz podano miesięczny oraz roczny koszt terapii poszczególnymi lekami DMT na terenie USA w 2014 r. Koszty te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25 Przedstawienie kosztów stosowania DMT w USA, oszacowanych w *English 2015*

Lek		Koszt w 2014 r. (na podstawie średniej ceny hurtowej)	
		Miesięczny	Roczny
IFNB-1b	Betaferon	\$6 043,28	\$72 519,36
	Extavia	\$5 249,64	\$62 995,68
IFNB-1a i.m.	Avonex	\$5 726,40	\$68 716,80
IFNB-1a s.c.	Rebif	\$6 209,94	\$74 519,28
GA	Copaxone	\$6 672,00	\$80 064,00
PEG-IFN	Plegridy	\$5 726,40	\$68 716,80

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przedłożonej analizy ekonomicznej (AE) była ocena zasadności ekonomicznej refundacji wnioskowanego leku z trzech perspektyw finansowania ze środków publicznych produktu Plegridy w I linii leczenia dorosłych pacjentów z RRMS w ramach wnioskowanego projektu programu lekowego.

Technika analityczna

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

Porównywane interwencje

Plegridy (peginterferonum beta-1a), podawany raz na 2 tyg. vs:

- Avonex (interferonum beta-1a i.m.);
- Rebif (interferonum beta-1a s.c.);
- Betaferon (interferonum beta-1b);
- Extavia (interferonum beta-1b);
- Copaxone (glatirameri acetat).

Perspektywa

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych);
- wspólna (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy);
- społeczna

Horyzont czasowy

Dożywni (technicznie przyjęto 50 letni horyzont czasowy, ze względu na wynik modelowania, które wykazało, iż w tym czasie umiera co najmniej 96% pacjentów)

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych

Koszty

- koszt stosowania leków (Plegridy, Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Copaxone);
- koszt podania⁶/wydania pacjentowi leku w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G35)”;
- koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją analizowanego PL;
- koszt opieki wspomagającej;
- koszt leczenia rzutu choroby;
- koszt leczenia działań niepożądanych.

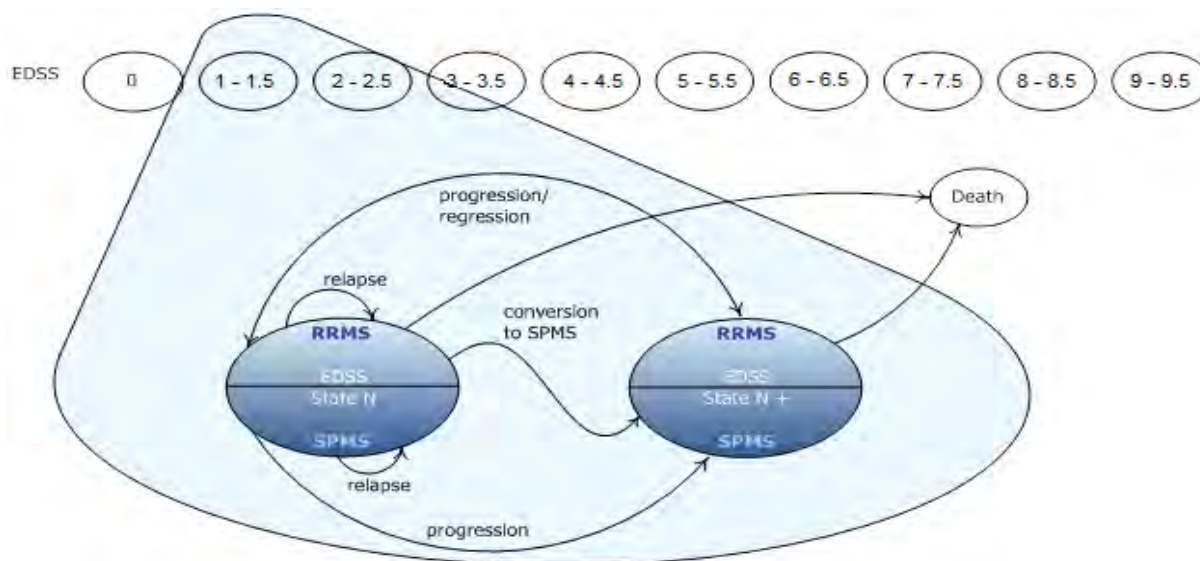
Model

Przedłożony model jest modelem Markowa, który uwzględnia 21 stanów klinicznych (RRMS oraz SPMS dla poziomów niepełnosprawności określonych w skali EDSS na: 0; 1-1,5; 2-2,5 itd. do 9-9,5 oraz zgon – stan pochłaniający). Ze względu na strukturę skali EDSS model ten nie bada losów pojedynczych pacjentów tylko całych kohort. Przyjęta długość cyklu to 1 rok (365,25 dni). Obliczenia wykonano wykorzystując program MS Excel, z wykorzystaniem elementów stworzonych w *Visual Basic for Applications*.

W przedłożonym modelu starano się odwzorować przebieg choroby oraz warunki wykluczenia z wnioskowanego PL (stanu niepełnosprawności określonego na ponad 4,5 pkt w skali EDSS oraz przejścia do postaci SPMS). Stan chorego był określany poprzez postać choroby oraz stan niepełnosprawności określony w skali EDSS. W chwili wejścia do modelu wszyscy chorzy mieli RRMS, a w każdym cyklu możliwe było pozostanie w aktualnym stanie klinicznym (dla chorych na RRMS oraz SPMS), przejście na wyższy stopień niepełnosprawności w postaci RRMS oraz SPMS, przejście na niższy stopień niepełnosprawności w RRMS, przejście do postaci SPMS (z jednoczesnym przejściem do wyższego stanu niepełnosprawności) oraz przejście do stanu zgon (w obu postaciach SM). Poniżej przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy.

⁶ **Komentarz analityka Agencji:** W ramach wykonanych przez wnioskodawcę oszacowań przyjęto założenie, iż pacjent będzie samodzielnie wykonywał iniekcję po wcześniejszym przeszkoleniu przez pielęgniarkę, w związku z czym w wynikach przedłożonej AE nie podano kosztów podania.

Rysunek 1 Schemat modelu wnioskodawcy



Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 26. Parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Skuteczność	Tabl. 18, 19, 22 w AE wnioskodawcy	Przegląd systematyczny w AKL wnioskodawcy*
Adherencja pacjentów do stosowanej terapii	100%	Założenie autorów analizy – jest to założenie konserwatywne
Użyteczności**	Tabl. 26 i 28 w AE wnioskodawcy	Tabela 26: Badanie ADVANCE oraz badanie kwestionariuszowe UK MS Tabela 28: Opinia ekspertów [^] , Parsons 2006
Koszt jednostkowy PEG-IFN i roczny koszt terapii	<u>Koszt jednostkowy</u> : Tab. 37 AE wnioskodawcy <u>Roczny koszt terapii</u> : [] (bez RSS)/ [] (z RSS)	Wniosek refundacyjny
Koszty jednostkowe komparatorów i roczny koszt terapii nimi	Tabl. 38 w AE wnioskodawcy	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: Obwieszczenia MZ, dane NFZ (struktura sprzedaży leków dla leku Rebif)
Koszty podania, monitorowania i diagnostyki w PL	Tabl. 39 w AE wnioskodawcy	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: ChPL założeń własnych wnioskodawcy oraz zarządzeń Prezesa NFZ (74/2014/DGL)
Koszt leczenia rzutu choroby	3 702,02 zł (PPP) 48,26 zł (PŚ)	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: danych NFZ, Członkowska 2003 i Hassan-Smith 2011
Koszt leczenia działań niepożądanych	Tabl. 40 i 41 w AE Wnioskodawcy	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: danych NFZ
Koszt leczenia wspomagającego	Tabl. 44 (PPP), 46 (PŚ) i 48 (PS) w AE Wnioskodawcy	Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie: Orlewska 2005, Szmurło 2014 oraz danych NFZ

PPP – perspektywa płatnika publicznego, PŚ – perspektywa świadczeniobiorcy, PS – perspektywa społeczna

* Wartości przyjęte dla parametrów skuteczności, ryzyka dyskontynuacji oraz rocznych współczynników występowania poszczególnych działań niepożądanych dla produktu leczniczego Extavia są tożsame z wartościami przyjętymi dla leku Betaferon.

** W perspektywie społecznej uwzględniono również utratę użyteczności wśród opiekunów chorych na SM (Tabl. 27 AE wnioskodawcy, określone na podstawie: Gani 2008 – analiza ekonomiczna dla natalizumabu oraz rekomendacji NICE dla natalizumabu z 2007 r.)

[^] **Komentarz analityka AOTMiT:** W ramach przedłożonej analizy nie wskazano danych osobowych przedmiotowych ekspertów, co zostało wskazane w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych zgodnych z właściwym Rozporządzeniem. W nadesłanym w odpowiedzi uzupełnieniu przedstawiono brakujące dane.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „(...) założenie braku sekwencyjności terapii modulującej przebieg stwardnienia rozsianego – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej.”
- „Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu 2 lat) i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z opcjonalnymi technologiami refundowanymi.”
- ograniczona „dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce.”
- „W opracowaniu uwzględniono maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji co było uwarunkowane brakiem wiarygodnych informacji na temat rzeczywistych kosztów terapii w analizowanym programie.”
- „(...) ze względu na charakter modelu dostarczonego przez Zamawiającego nie było możliwe zaimplementowanie w nim wszystkich kalkulacji przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania. Niemniej jednak w części zasadniczej opracowania oraz Aneksie opisano i przedstawiono (patrz zaimplementowane arkusze kalkulacyjne do oceny kosztów leczenia wspomagającego) wszystkie przeprowadzone obliczenia. Sposób raportowania wyników w modelu ekonomicznym (wyniki ograniczone tylko z jednej perspektywy ekonomicznej i tylko dla jednego porównania w czasie rzeczywistym) również uzasadniają konieczność dodania elektronicznego załącznika uwzględniającego wszystkie wyniki raportowane w niniejszym opracowaniu”.

Powyższe ograniczenia są spójne z zidentyfikowanymi przez analityków Agencji.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Ocenę przeprowadzono dodatkowo z perspektywy społecznej.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK?	W ramach AKL nie odnaleziono badań RCT, które porównywałyby bezpośrednio PEG-IFN vs aktualnie refundowane IFNB i GA. Jedynie w przeprowadzonej NMA wykazano IS różnicę dla porównania PEG-IFN vs IFNB-1a 30µg i.m. dla jednego z analizowanych PK (potwierdzonej progresji niesprawności ruchowej trwającej 6 mies.)
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywności (a jeżeli nie – czy uzasadniono	TAK	-

przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?		
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	-

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

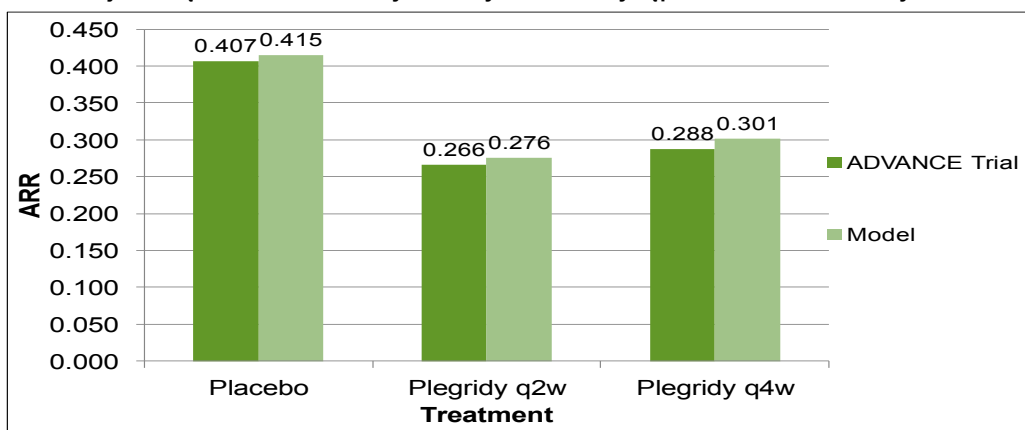
Walidacja modelu według wnioskodawcy

Według deklaracji wnioskodawcy przeprowadzono wewnętrzną walidację modelu. Polegała ona na wprowadzaniu dozwolonych skrajnych wartości parametrów wejściowych i weryfikacji uzyskanych wyników względem wartości oczekiwanych oraz poprzez wprowadzaniu wartości równoważnych, w celu sprawdzenia powtarzalności wyników. Nie opisano jak określone zostały wartości oczekiwane podczas wprowadzania parametrów skrajnych. Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości w ramach której nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach.

Ze względu na niezidentyfikowanie, w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym opublikowanych analiz ekonomicznych, informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników przedłożonej AE w ramach walidacji zewnętrznej wykorzystano dostępne autorom modelu nieopublikowane informacje z badań klinicznych dla leków produkowanych przez Biogen Idec i oceniono zbieżność wyników modelu i wyników wspomnianych badań w zakresie częstotliwości występowania rzutów choroby oraz struktury populacji pacjentów pod koniec okresu obserwacji badań klinicznych w zakresie stopnia niepełnosprawności EDSS. Wykorzystane zostały wyniki wszystkich grup badania ADVANCE (dla 1 roku obserwacji) oraz wyniki badań DEFINE oraz CONFIRM dla ramienia produktu leczniczego Tecfidera oraz ramienia PLC. Poniżej zaprezentowano niektóre z wyników walidacji zewnętrznej wnioskodawcy. W procesie walidacji oceniono zbieżność wyników dotyczących częstości występowania rzutów choroby oraz struktury populacji pacjentów względem stopnia niepełnosprawności wyrażonej w EDSS w końcowym okresie obserwacji. Wykorzystane zostały nieopublikowane dane z badań klinicznych dla leków produkowanych przez Biogen Idec.

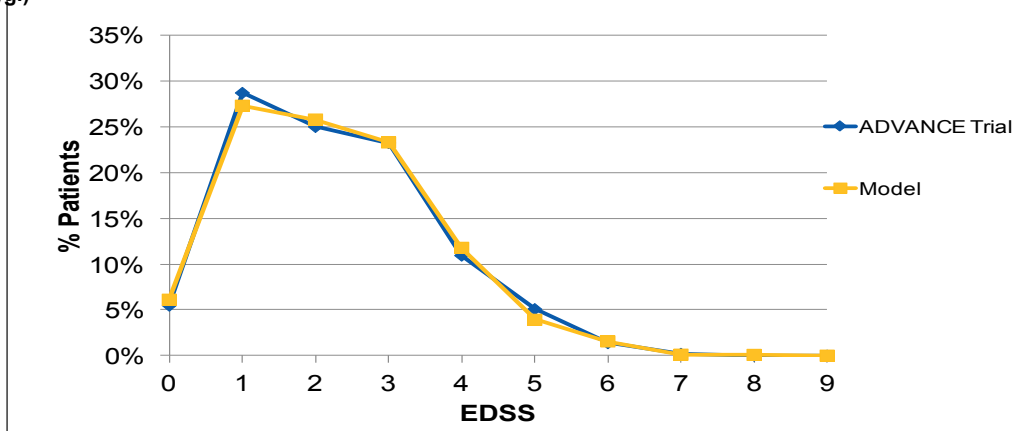
Poniżej przedstawiono jedynie wyniki walidacji wykonanej na podstawie wyników badania ADVANCE, natomiast wyniki walidacji z badań DEFINE i CONFIRM znajdują się AE wnioskodawcy w rozdz. 6.3.

Rysunek 2 Walidacja zewnętrzna wnioskodawcy – roczny wskaźnik występowania rzutów choroby.



Źródło: AE wnioskodawcy

Rysunek 3 Walidacja zewnętrzna wnioskodawcy – dystrybucja EDSS po roku trwania badania ADVANCE (PEG-IFN 2.1x/2 tyg.)



Źródło: AE wnioskodawcy

Walidacja modelu (AOTMiT)

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych oraz wartości skrajnych do modelu, sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzeniu czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem finansowania oraz sprawdzeniu czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję modelu, testowanie wartości zerowych oraz skrajnych dla kosztów peginterferonu beta-1a zwracało spójne wartości. Nie stwierdzono również błędów w założeniach dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń.

Ponadto porównano przedłożony model do założeń przyjętych w analizach ekonomicznych, które były oceniane przez inne Agencje HTA (na podstawie odnalezionych rekomendacji refundacyjnych). Założenia oraz wnioski w nich przyjęte zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27 Opis analiz ekonomicznych dla PEG-IFN ocenianych przez inne Agencje HTA

Agencja HTA, rok	Opis ocenianej analizy ekonomicznej
SMC, 2014	<p>CUA, kohortowy model Markowa, uwzględniający możliwość przejść pomiędzy stanami EDSS oraz z RRMS do SPMS i do zgonu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 letni horyzont czasowy; - porównanie: PEG IFN vs IFNB-1a i.m. (Avonex), IFNB-1b s.c. (Betaferon i Extavia) oraz GA; - dane kliniczne: określono na podstawie wyników badania ADVANCE oraz Bayesowskiej metaanalizy sieciowej, dodatkowe dane pobrano z rejestru London Orinato (zaimplementowane ze względu na ograniczone informacje dotyczące cięższych stanów zdrowia); - przyjęto założenie o takim samym koszcie podania dla wnioskowanej technologii oraz komparatora - analiza wrażliwości: w większości scenariuszy PEG IFN był technologią opłacalną, większa niepewność pojawiła się jedynie przy porównaniu z GA; - główne ograniczenie analizy według SMC: wyniki analizy ekonomicznej bazują na różnicach w skuteczności

Agencja HTA, rok	Opis ocenianej analizy ekonomicznej
	terapii których wyniki nie znalazły się w metaanalizie sieciowej; - wyniki: wykazano oszczędności w porównaniu z Rebif, brak różnic w porównaniu z Avonex oraz wzrost kosztów w porównaniu z innymi interferonami oraz GA; - wyniki oszacowane na podstawie średniej ważonej wskazują na efektywność kosztową PEG IFN
PBAC, 2014	- porównywane interwencje PEG IFN 125 µg Q2W vs. IFNB-1a 30 µg raz w tygodniu lub IFNB-1a 44 µg trzy razy w tygodniu - dane kliniczne: określono na podstawie wyników badań - cena leku: równa cenie komparatora - wnioski PBAC: szacunki uznano za prawidłowe, pomimo niepewności co do faktycznie stosowanych w przyszłości dawek PEG IFN - zaznaczono, iż udział w rynku może być większy od przewidywanego jeżeli pacjenci uznają częstotliwość podania za bardziej komfortową, jednak uznano iż nie będzie to miało wpływu na koszty;

Analizując powyższe widać, iż jedynie analiza ekonomiczna oceniana przez SMC była analizą użyteczności-kosztów (tak jak przedłożona AE wnioskodawcy, weryfikowana w ramach niniejszej AWA). Analiza ta była oparta na założeniach zbliżonych do przedstawionych w analizach wnioskodawcy, również oszacowania oparte wykonane analogicznie o kohortowy model Markowa. Zauważyć należy, że przyjęty horyzont czasowy był krótszy o 20 lat, co mogło skutkować przedstawieniem niższej sumy potencjalnie generowanych kosztów. W przypadku analizy ocenianej przez PBAC zastosowana została analiza minimalizacji kosztów której wyniki wskazały na jednakowy koszt porównywanych technologii medycznych. Ponadto w obu przytoczonych powyżej analizach ekonomicznych uwzględniono analogiczne komparatory dla ocenianego leku.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Dodatkowe oszacowania wykonane z perspektywy społecznej znajdują się w analizie ekonomicznej przedłożonej przez wnioskodawcę. Ponadto w przedstawionych poniżej wynikach analizy uwzględniono wariant analizy obejmujący zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jak i wariant bez mechanizmu podziału ryzyka.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zastosowanie terapii PEG-IFN wiąże się z uzyskaniem 8,528 QALY względem braku leczenia immunomodulującego. Różnica w wartości QALY pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorami znajduje się w zakresie od 0,369 dla Rebif (interferon beta-1a) do 0,741 dla Betaferon oraz Extavia (interferony beta-1b).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania Plegridy (peginterferon beta-1a) z innymi lekami immunomodulującymi w 50-letnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Plegridy (peginterferon beta-1a)	Extavia (interferon beta-1b)	Betaferon (interferon beta-1b)	Copaxone (octan glatirameru)	Avonex (interferon beta-1a)	Rebif 44 (interferon beta-1a)
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	8,528	7,787	7,787	7,837	7,836	8,159
Różnica wyników zdrowotnych* [QALY]	nie dotyczy	0,741	0,741	0,692	0,693	0,369

* Wartości dla różnicy efektów zdrowotnych zostały oszacowane bez zaokrąglania wartości oszacowanego QALY.

Zgodnie z przekazaną CUA Wnioskodawcy wartość współczynnika ICUR oszacowana w wariancie podstawowym z perspektywy NFZ wynosi:

- bez uwzględnienia RSS od -61 545,45 zł/QALYG dla porównania z Rebif (IFNB-1a) do 122 015,23 zł/QALYG dla porównania z Extavia (IFNB-1b) oraz
- z uwzględnieniem RSS od -286 607,64 zł/QALYG dla porównania z Rebif (IFNB-1a) do 9 841,72 zł/QALYG dla porównania z Extavia (IFNB-1b).

Wartość współczynnika ICUR oszacowana w wariancie podstawowym z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wynosi:

Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)

- bez uwzględnienia RSS od -65 345,60 zł/QALYG dla porównania z Rebif (IFNB-1a) do 118 281,36 zł/QALYG dla porównania z Extavia (IFNB-1a);
- z uwzględnieniem RSS od -290 407,79 zł/QALYG dla porównania z Rebif (IFNB-1a) do 6 107,85 zł/QALYG dla porównania z Extavia (IFNB-1a).

Szczegółowe wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla 50-letniego (dożywotniego) horyzontu czasowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Zestawienie kosztów oraz wyniki analizy ekonomicznej dla porównania PEG-IFN z komparatorami w 50-letnim horyzontie czasowym z i bez RSS

Kategoria kosztów	Plegridy (peginterferon beta-1a) [PLN]	Extavia (interferon beta- 1b) [PLN]	Betaferon (interferon beta- 1b) [PLN]	Copaxone (octan glatirameru)	Avonex (interferon beta- 1a) [PLN]	Rebif 44 (interferon beta- 1a) [PLN]
Perspektywa NFZ						
Koszty leku bez RSS						
Koszty leku z RSS		-	-	-	-	-
Koszt diagnostyki i monitorowania						
Koszt opieki wspomagającej						
Koszt leczenia rzutu						
Koszt leczenia działań niepożądanych						
Koszty łączne bez RSS	375 344,08	284 976,60	298 221,54	365 247,35	341 794,75	398 062,70
Koszty łączne z RSS	292 265,62	284 976,60	298 221,54	365 247,35	341 794,75	398 062,70
Różnica kosztów bez RSS [PLN]	nie dotyczy	90 367,48	77 122,54	10 096,73	33 549,33	-22 718,62
Różnica kosztów z RSS [PLN]	nie dotyczy	7 289,02	-5 955,92	-72 981,73	-49 529,13	-105 797,08
ICUR bez RSS [PLN/QALYG]	nie dotyczy	122 015,23	104 131,76	14 600,45	48 446,31	-61 545,45
ICUR z RSS [PLN/QALYG]	nie dotyczy	9 841,72	-8 041,75	-105 535,80	-71 521,65	-286 607,64
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)						
Koszty leku bez RSS						
Koszty leku z RSS		-	-	-	-	-
Koszt diagnostyki i monitorowania						
Koszt opieki wspomagającej						
Koszt leczenia rzutu						
Koszt leczenia działań niepożądanych						
Koszty łączne bez RSS	521 458,41	433 856,33	447 101,27	514 159,19	490 364,65	545 579,80
Koszty łączne z RSS	438 379,95	433 856,33	447 101,27	514 159,19	490 364,65	545 579,80
Różnica kosztów bez RSS [zł]	nie dotyczy	87 602,09	74 357,15	7 299,22	31 093,77	-24 121,39
Różnica kosztów z RSS [zł]	nie dotyczy	4 523,62	-8 721,32	-75 779,24	-51 984,70	-107 199,85

Kategoria kosztów	Plegridy (peginterferon beta-1a) [PLN]	Extavia (interferon beta- 1b) [PLN]	Betaferon (interferon beta- 1b) [PLN]	Copaxone (octan glatirameru)	Avonex (interferon beta- 1a) [PLN]	Rebif 44 (interferon beta- 1a) [PLN]
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	nie dotyczy	118 281,36	100 397,89	10 555,09	44 900,39	-65 345,60
ICUR z RSS [zł/QALYG]	nie dotyczy	6 107,85	-11 775,62	-109 581,16	-75 067,56	-290 407,79

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 12 pkt 13 Ustawy o refundacji. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz przy uwzględnieniu aktualnego proggu opłacalności kosztowej wynoszącego 119 577 zł/QALYG cena progowa zbytu netto dla produktu leczniczego Plegridy (peginterferon beta-1a), niezależnie od jego prezentacji, wynosi dla:

- wariantu bez RSS
 - z perspektywy NFZ od 3 286,61 zł dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do 4 147,41 zł Copaxone (octan glatirameru)
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) od 3 318,60 PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do 4 179,78 PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru),
- wariantu z RSS
 - z perspektywy NFZ od 4 633,03 PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do 5 846,48 PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru) oraz
 - z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) od 4 678,13 PLN dla porównania z Extavia (interferon beta-1b) do 5 892,10 PLN dla porównania z Copaxone (octan glatirameru).

Tabela 30 Wyniki analizy progowej dla Plegridy (peginterferon beta-1a) w porównaniu z innymi lekami immunomodulującymi w 50-letnim horyzoncie czasowym

Cena progowa Plegridy [zł]	vs Extavia (interferon beta-1b)	vs Betaferon (interferon beta-1b)	vs Copaxone (octan glatirameru)	vs Avonex (interferon beta-1a)	vs Rebif 44 (interferon beta-1a)
Perspektywa NFZ					
z RSS	4 633,03	4 849,05	5 846,48	5 465,87	5 752,92
bez RSS	3 286,61	3 439,85	4 147,41*	3 877,41*	4 081,04
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)					
z RSS	4 678,13	4 894,15	5 892,10	5 505,91	5 775,80
bez RSS	3 318,60	3 471,84	4 179,78*	3 905,82*	4 097,27

* W wersji papierowej AE wnioskodawcy zamieniono wartości ceny progowej dla porównania Plegridy vs Copaxone oraz vs. Avonex w obu z przedstawionych perspektyw w wariantcie bez uwzględnienia RSS. Wartości podane w powyższej tabeli pochodzą bezpośrednio z modelu wnioskodawcy.

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

Ponadto w związku z nieodnalezieniem w ramach przedłożonej AKL, randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego leku nad przyjętymi komparatorami (obecnie refundowanymi w ramach PL: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-1: G35)”), wg. analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy o refundacji. Dlatego też Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami przedmiotowego art. 13 ustawy o refundacji. Cena zbytu netto produktu leczniczego Plegridy, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 3 630,65 zł (w wariantcie uwzględniającym RSS) oraz 2 575,54 zł (w wariantcie nieuwzględniającym proponowanego RSS).

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach przedłożonej AE Wnioskodawca przeprowadził: jednokierunkową analizę wrażliwości, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Wszystkie powyższe analizy przeprowadzono w trzech analizowanych perspektywach. Ze względu na

obszerność wyników powyższych analiz w AWA przedstawiono jedynie ich podsumowanie. Szczegółowe wyniki dostępne są zaś w AE wnioskodawcy rozdz. 4.2. oraz załączniku 12.3. do niej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Analiza uwzględniała łącznie 72 scenariusze, w których testowano wpływ 36 parametrów, tj.:

- dyskontowanie (w oparciu o wytyczne AOTMiT);
- horyzont czasowy 2 lata (zgodny z długością okresu obserwacji z badania ADVANCE);
- odsetek mężczyzn (zgodny z granicami 95%CI dla tego parametru z badania ADVANCE);
- wiek w punkcie początkowym (zgodny z zakresem wieku populacji włączanej do badania ADVANCE);
- zniesienie kryteriów zaprzestania terapii w PL (EDSS ≥ 5 pkt, przejście do SPMS);
- alternatywne wyniki dla efektów zdrowotnych: ARR oraz progresji niepełnosprawności (zgodnie z granicami 95%CI dla wyników meta-analizy sieciowej);
- koszt leczenia ADR ($\pm 40\%$ - analogicznie do wartości dla kosztu opieki wspomagającej z *Orlewska 2005*), utrata użyteczności związana z wystąpieniem ADR oraz czas trwania ADR ($\pm 36\%$ - analogicznie do wartości dla wag użyteczności z *Orme 2007*);
- nieuwzględnienie kosztów leczenia lub użyteczności dla ADR kolejno dla PEG-IFN i komparatorów;
- alternatywne wagi użyteczności dla RRMS/SPMS z rzutem/bez rzutu ($\pm 36\%$ - wagi użyteczności z *Orme 2007*);
- nieuwzględnienie utraty użyteczności opiekunów lub utrata użyteczności opiekunów w RRMS/SPMS ($\pm 36\%$ - analogicznie do wartości dla wag użyteczności z *Orme 2007*);
- alternatywne koszty leczenia rzutu w PPP (wartość minimalna i maksymalna przyjęta w ocenianych przez Agencję raportach HTA);
- alternatywny koszt opieki w zależności od postaci SM- dla 3 perspektyw ($\pm 40\%$ - na podstawie wyniku badania *Orlewska 2005*);
- brak wpływu SM na śmiertelność oraz alternatywne wartości dla SMR – standaryzowanego współczynnika śmiertelności (granice 95%CI z badania *Kingwell 2012*);
- alternatywne wartości SMR dla stanu EDSS ($\pm 40\%$ - na podstawie maksymalnego zakresu zmienności z badania *Pokorski 1997*).

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania PEG-IFN vs IFNB oraz GA przy uwzględnieniu proponowanego dla wnioskowanego leku RSS wykazały generalnie stabilność wnioskowania względem analizy podstawowej. W większości wykazano wyższą skuteczność i niższy koszt ocenianego leku względem komparatorów, co określono jako dominację PEG-IFN nad komparatorami. Największą zmianę wartości ICUR zaobserwowano przy przyjęciu: 2 letniego horyzontu czasowego analizy, testowaniu różnych wariantów dyskontowania, alternatywnych wyników dla efektów zdrowotnych, bądź maksymalnego wieku pacjentów w chwili włączenia do badania, a także minimalnej wartości wagi użyteczności dla RRMS (brak rzutu).

W wariancie z uwzględnieniem proponowanego RSS zmianę wnioskowania (Plegridy w porównaniu do komparatora są mniej skuteczne i tańsze, ale ICUR dla komparatora jest niższy od proggu opłacalności świadczy o opłacalności komparatora), w perspektywie NFZ jako i wspólnej, wykazano jedynie dla porównania z lekiem Extavia dla przyjęcia alternatywnej wartości ryzyka progresji (HR=0,891). Natomiast dla wariantu bez uwzględnienia RSS wnioskowany lek staje się nieefektywny kosztowo w porównaniu do wszystkich komparatorów, w przynajmniej jednym z testowanych scenariuszy.

Dwukierunkowa analiza wrażliwości

W ramach powyższej analizy testowano wpływ przyjęcia alternatywnych źródeł informacji oraz opcjonalnych wariantów dla najważniejszych założeń. Łącznie testowano 20 scenariuszy. Generalnie wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Największy wpływ na otrzymane wyniki stwierdzono w przypadku testowania: wpływu przyjęcia skrajnego, pesymistycznego scenariusza skuteczności klinicznej porównywanych technologii lekowych; scenariuszy dot. stóp dyskontowych oraz ryzyka dyskontynuacji.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości określono prawdopodobieństwo opłacalności ocenianego produktu leczniczego nad poszczególnymi komparatorami oraz prawdopodobieństwo, że dany schemat terapii jest najbardziej opłacalny przy progu opłacalności kosztowej równym: 119 577 zł/QALYG oraz alternatywnych skłonnościach do zapłaty za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. Wyniki te same analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą krzywych akceptowalności kosztowej – użyteczności oraz wykresów na których wskazano prawdopodobieństwo zdarzenia, że stosowanie danego leku wiąże się z najniższym bezwzględnym współczynnikiem kosztów-użyteczności ze wskazanej perspektywy ekonomicznej. Powyższa analiza wskazała na stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach niniejszej AWA Agencja ograniczyła się do weryfikacji założeń oraz wyników analizy ekonomicznej przedstawionych przez Wnioskodawcę. Odstąpiono od wykonania obliczeń własnych, ze względu na niewykazanie błędów przyjętych założeń oraz strukturze modelu oraz brak danych umożliwiających przyjęcie alternatywnych oszacowań.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez Wnioskodawcę, była ocena konsekwencji finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Plegridy (peginterferon beta-1a), w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w ramach już istniejącego Programu Lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji pacjentów chorych na SM w Polsce obliczono na podstawie analizy dostępnych danych (*Potemkowski 2001, Potemkowski 2009, Broła 2013, Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008, MSIF 2013, Pugliatti 2006, AWA dla Copaxone, AWA dla Avonex, AWA dla przedłużenia terapii w programie do 5 lat, AWA dla Tysabri*) i wyborze wielkości podawanej najczęściej: 40 tys. chorych. Wartość ta zbliżona jest do liczebności wskazywanych przez NFZ, które prezentowane były w publikacji *Zawada 2013* (44 856) oraz na stronie internetowej *PTSR* (38 050). W przypadku, gdy w źródle prezentowany był wskaźnik chorobowości, obliczenia wykonywano przy założeniu liczby mieszkańców Polski aktualnej na dzień 31 grudnia 2013 r. – 38 496 tys. (*Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej z 2014 r.*).

Na podstawie opinii Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Neurologii Dziecięcej prof. dr hab. Sergiusza Józwiaka (*AWA dla Avonex*) założono, że liczba pacjentów w wieku <18 r. ż. dotkniętych chorobą wynosi 200. Dla skrajnych wartości późniejszych oszacowań założono, że odsetek takich pacjentów wynosi 2,5 i 10% wszystkich chorych (odpowiednio: *AWA dla Avonex, AWA dla przedłużenia terapii w programie do 5 lat*).

Odsetek pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią choroby oszacowano na: 73,12%, 60% lub 70,5% (odpowiednio: *Pierzchała 2014, Pugliatti 2006, Kułakowska 2006*), przy czym za najbardziej prawdopodobną wartość przyjęto 70,5%.

Według stanowisk eksperckich przedstawionych w *AWA dla przedłużenia terapii w programie do 5 lat*, odsetek pacjentów wymagających stosowania leków modyfikujących przebieg choroby wynosi 30–40% (średnia – 35%) całej populacji chorych. Wartości te uwzględniono w jednym z wariantów oszacowań liczebności populacji chorych, u których wnioskowana technologia może być stosowana.

Wielkość populacji chorych, u których wnioskowana technologia może być stosowana została oszacowana w dwóch wariantach:

- przy uwzględnieniu wieku pacjentów >18 r. ż. i rzutowo-remisyjnej postaci choroby, jako jedynych kryteriów kwalifikacji do leczenia – na 28 tys. (założenia skrajne: 10,1 – 39,5 tys.),
- przy uwzględnieniu odsetka pacjentów wymagających leczenia modyfikującego przebieg choroby – na 13,9 tys. (założenia skrajne: 5,1 – 21,6 tys.).

W założeniach skrajnych przyjęto, że populacja chorych na SM w Polsce wynosi 17,3 tys. lub 60 tys. osób, w tym 2,7% lub 10% dzieci. Natomiast, założony odsetek pacjentów z RRRSM wynosił 60% lub 73,12%, a odsetek pacjentów wymagających stosowania DMT – 30% lub 40%. Dokładne obliczenia dla powyższych oszacowań znajdują się na str. 23 AWB Wnioskodawcy.

Oszacowania wielkości populacji leczonej we wnioskowanym PL (pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku) oparto na danych zawartych w komunikatach DGL (NFZ paź 2012 – gru 2014)⁷, dzięki którym obliczono zużycie produktów leczniczych (w osobolatach terapii) stanowiących komparatory dla wnioskowanego leku w ramach niniejszej analizy, w okresie od października 2012 r. do grudnia 2014 r. W obliczeniach uwzględniono również wskaźnik adherencji do leków⁸. Dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego założono, że stosowanie się do zalecanego schematu dawkowania wyniesie █████⁹, co zostało przyjęte na podstawie oszacowań Wnioskodawcy. W/w dane ekstrapolowano na analizowany horyzont czasowy przy użyciu modelu regresji liniowej. Wstępnie założono, że liniowy trend wzrostu liczby osobolat terapii przyjęty zostanie dla wszystkich leków. Jednakże, ze względu na brak istotności statystycznej współczynnika kierunkowego prostej, określającego wpływ czasu na wysokości liczby osobolat terapii ($p > 0,05$) dla produktu Extavia, pominięto trend wzrostu w oszacowaniach dla tego leku. Ze względu na słabe dopasowanie modeli regresji liniowej dla Rebif 44 oraz Betaferon oraz możliwe błędy w raportach NFZ założono, że obecność trendu sprzedaży dla tych leków testowana będzie w ramach scenariuszy skrajnych. Dla leków, dla których trend został pominięty, do określenia liczby osobolat terapii zastosowano model stały (średnia liczba osobolat terapii dla całego analizowanego okresu). W oszacowaniach wielkości populacji uwzględniono również model wskaźników sezonowości obejmujący dane empiryczne z fazą/sezonem ustalonym na poziomie 9 kwartałów (7 dla Avonex) (szczegółowy opis powyższego modelowania znajduje się na str. 33 AWB Wnioskodawcy).

Powyższe oszacowania liczebności populacji leczonej w przedmiotowym PL zostały wykonane przy uwzględnieniu wszystkich chorych na SM, spełniających kryteria włączenia, bez ograniczenia wieku, a następnie uzyskane wyniki zostały pomniejszone o liczbę chorych poniżej 18 r. ż. (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produktu leczniczego Plegridy). Na podstawie dostępnych danych (AWA dla Copaxone, AWA dla Avonex) założono, że odsetek chorych <18 r. ż. jest stały w całym horyzoncie czasowym analizy i wynosi 1,68%.

W wersji AWB zawierającej uzupełnienia w odniesieniu do Pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych, autorzy analizy podali, że uzyskali informacje od Wnioskodawcy, które świadczyły o przyjmowaniu leków przez pacjentów po zakończeniu 5-letniego okresu leczenia w ramach PL już od początku 2014 r. Terapia kontynuowana była przy praktycznym braku refundacji NFZ, ponieważ leki udostępniane były przez producentów za złotówkę. W związku z tym założono, że dane NFZ z 2014 r., wykorzystane do oszacowania wielkości populacji docelowej, uwzględniają wzrost liczebności tej populacji związany ze zmianą zapisów PL. W pierwotnej wersji analizy przeprowadzono oszacowanie warunkowego prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia daną substancją czynną

⁷ Zużycie preparatów Avonex oszacowano dla okresu październik 2012 – czerwiec 2014, ze względu na błędy w informacjach zawartych w komunikatach DGL dla okresu lipiec – grudzień 2014. W pierwotnej wersji analizy (sprzed uzupełnienia wymagań minimalnych) oszacowania zużycia wszystkich leków wykonano w przedziale czasowym październik 2012 – czerwiec 2014.

⁸ Wskaźnik adherencji rozumiany jako stosowanie się do zalecanego schematu dawkowania m. in. zgłaszanie się pacjenta do lekarza po nowe opakowanie leku w momencie skończenia poprzedniego, co nie generuje dodatkowych kosztów z perspektywy płatnika publicznego.

⁹ Komentarz analityka Agencji: AWB nie zawierała wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowania wskaźnika adherencji pacjentów, co wskazane zostało w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi autorzy przedłożonej analizy wskazali ogólnie, że informacje tę uzyskano w ramach rutynowych konsultacji Wnioskodawcy z lekarzami prowadzącymi terapię analizowanych pacjentów oraz informacjami na temat zapotrzebowania na leki przez poszczególne ośrodki medyczne, realizujące analizowany PL.

w ramach PL w poszczególnych latach, na podstawie którego określono wzrost wielkości populacji pacjentów leczonych w PL związany ze zniesieniem administracyjnego ograniczenia czasowego trwania terapii (szczegółowy opis tego modelowania znajduje się na str. 36 AWB Wnioskodawcy). Ostatecznie estymacje te zostały uwzględnione jedynie w dwóch wariantach analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla przedłożonej AWB.

Uwaga analityka Agencji: Założenie, że już w 2014 r. pacjenci przyjmowali leki dłużej niż przez 5 lat opierało się na informacjach uzyskanych od Wnioskodawcy, które to informacje zostały również przekazane ustnie podczas spotkania analityków Agencji z Wnioskodawcą w siedzibie AOTMiT.

Oszacowania dot. wielkości populacji docelowej wykonano przy założeniu, że wnioskowana technologia stosowana będzie w głównej mierze przez pacjentów nowo włączanych do PL. Liczba chorych, którzy poddani zostaną terapii peginterferonem beta-1a, oszacowana została na podstawie informacji dostarczonych przez Wnioskodawcę (*Kalkulacja liczby pacjentów Wnioskodawcy – opis tychże oszacowań został dostarczony do Agencji w ramach uzupełnień przedłożonych analiz HTA względem zapisów Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych*).

Perspektywa

Ze względu na fakt, iż wnioskuje się o finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach PL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, jej sposób refundacji nie uwzględnia współpłatności świadczeniobiorcy. Dlatego też, analiza wpływu na budżet przeprowadzona została jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet przyjęto 3-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2015 – 2017, przy założeniu stabilizacji ocenianego rynku w 2017 r.

Kluczowe założenia

W analizie Wnioskodawcy porównywane były dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący obrazuje aktualną sytuację, w której w ramach PL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” stosowane są jedynie: IFNB-1a s.c., IFNB-1a i.m., IFNB-1b oraz GA,
- scenariusz nowy, w którym w ramach przedmiotowego PL możliwe będzie stosowanie produktu leczniczego Plegridy, finansowanego na warunkach przedstawionych w rozdziale 2.5.3. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją*.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym, które różniły się między sobą: wskaźnikiem adherencji oraz uwzględnieniem lub nieuwzględnieniem trendów sprzedażowych dla poszczególnych leków.

W wariantie podstawowym przyjęto stosowanie się do zalecanego schematu dawkowania dla wszystkich leków na poziomie [redacted]. Przy oszacowaniach wielkości populacji docelowej nie uwzględniono trendu sprzedażowego jedynie dla produktu Extavia.

W wariantie minimalnym założono, że wskaźnik adherencji wynosi [redacted]. Przy oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono trend sprzedażowy tylko dla leków Copaxone oraz Avonex.

Dla wariantu maksymalnego założony wskaźnik adherencji wyniósł [redacted]. Przy oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono trendy sprzedażowe dla wszystkich produktów leczniczych objętych analizą.

Proponowana cena

Tabela 31. Wnioskowana cena produktu leczniczego Plegridy

Nazwa handlowa	z RSS		bez RSS	
	CZN [zł]	CHB [zł]	CZN [zł]	CHB [zł]
Plegridy, peginterferonum beta-1a, roztwór do wstrzykiwań: •63 µg; 94 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, •63 µg; 94 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml, •125 µg, 2 amp.-strz. a 0,5 ml, •125 µg, 2 wstrz. a 0,5 ml.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty świadczeń towarzyszących:
 - koszty świadczeń diagnostycznych,
 - koszty wizyt związanych z wydaniem/podaniem leku,
- koszty dodatkowej opieki:
 - koszty opieki wspomagającej,
 - koszty leczenia rzutu,
 - koszty leczenia działań niepożądanych.

Autorzy analizy zbierali dane kosztowe w okresie od sierpnia do listopada 2014 r. z aktualizacją przeprowadzoną w marcu 2015 r. (z datą odcięcia 27.03.2015 r.).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Plegridy nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją, poprzez włączenie jej do PL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, a także utworzenie nowej, osobnej grupy limitowej. W uzasadnieniu utworzenia nowej grupy Wnioskodawca powołuje się na niespełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy o refundacji oraz wskazuje na:

- brak alternatywy w analizowanym wskazaniu o takiej samej postaci farmaceutycznej i podobnym schemacie dawkowania,
- wykazanie w ramach AKL różnic w skuteczności stosowania PEG-IFN i opcjonalnych technologii refundowanych (*oceniając na podstawie estymatorów punktowych parametrów skuteczności klinicznej i/albo wyników modelowania*)¹⁰, które mogą wynikać z różnej postaci farmaceutycznej i/lub drogi podania porównywanych interwencji,
- różnice w zakresie wskazań dla produktów aktualnie objętych refundacją (dla produktu Plegridy – pacjenci dorośli, dla pozostałych leków aktualnie stosowanych w PL – wg ChPL od 12 r. ż.).

Komentarz analityka Agencji: Aktualnie wszystkie substancje czynne stosowane w ramach przedmiotowego PL włączone są do oddzielnych grup limitowych, nawet jeżeli są to te same substancje czynne a różnią się jedynie drogą podania (GA refundowanych jest w ramach grupy limitowej o numerze: 1061.0., IFNB-1a i.m. – 1024.41, IFNB-1a s.c. – 1024.43, a IFNB-1b – 1024.5.). W związku z powyższym, w opinii Agencji wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku Plegridy zgodne jest z dotychczasową praktyką.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazuje na następujące ograniczenia wykonanej analizy:

- brak możliwości uwzględniania rzeczywistych kosztów leków – przyjętych komparatorów, z powodu braku wiarygodnych źródeł,
- brak innej analizy wpływu na budżet oceniającej konsekwencje finansowe objęcia refundacją wnioskowanej technologii,
- wykorzystanie informacji pochodzących od firmy Biogen Poland Sp. z o. o.,
- charakter uwzględnionych źródeł informacji oraz przyjęte założenia przy oszacowaniach liczebności populacji docelowej,
- ograniczenia właściwe dla modelowania przeprowadzonego w ramach przedłożonej AE.

Powyższe ograniczenia są spójne z zidentyfikowanymi przez analityków Agencji.

¹⁰ Komentarz analityka Agencji: Jedynym wynikiem wskazującym na wyższą skuteczność technologii wnioskowanej względem komparatora aktywnego jest pojedynczy wynik uzyskany w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego: *potwierdzona progresja niepełnosprawności ruchowej trwająca 6 mies.*. Dotyczy ona porównania PEG-IFN z IFNB-1a 30 µg (Avonex) [HR= 0,535 (95% CrI: 0,282 – 0,987)].

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania dot. liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana opierały się na prognozach Wnioskodawcy, których opis został przedstawiony do weryfikacji Agencji (<i>Kalkulacja liczby pacjentów Wnioskodawcy</i>)
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Wnioskodawca prawidłowo uargumentował przyjęcie 3 letniego horyzontu czasowego, wskazując na dużą dynamikę rynku sprzedaży leków aktualnie finansowanych w ramach przedmiotowego PL, brak możliwości ekstrapolacji liczebności populacji chorych pacjentów poza kilkuletni horyzont ze względu na brak wiarygodnych danych dot. wielkości tej populacji oraz obniżającą się wiarygodność ekstrapolacji, w miarę wydłużania horyzontu czasowego.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Produkt leczniczy będący przedmiotem wniosku nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Dane udostępnione przez Centralę NFZ są nieznacznie wyższe niż dane prezentowane przez Wnioskodawcę.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	13,9 tys. lub 28 tys.*			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Wariant	2015 r.	2016 r.	2017 r.
	Minimalny	6 523	7 797	8 570
	Prawdopodobny	8 352	9 537	11 866

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
	Maksymalny	9 580	10 902	13 825
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0 : brak finansowania PEG-IFN ze środków publicznych			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0 : zgodnie z założeniem Wnioskodawcy produkt leczniczy Plegridy nie będzie stosowany			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Wariant	2015 r.	2016 r.	2017 r.
	Minimalny	227	934	1 973
	Prawdopodobny	255	1 008	2 154
	Maksymalny	301	1 143	2 529

* wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana szacowana była w dwóch różnych wariantach. Szczegółowy opis w rozdziale *Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – Populacja i wielkość sprzedaży*

W poniższej tabeli przedstawiono dane otrzymane od NFZ (pismo znak DGL.036.63.2015.W.12522.ALA, z dn. 30.04.2015 r.) dot. liczby pacjentów (> 18 r. ż.) leczonych w ramach PL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” w latach 2013-2014, w podziale na poszczególne terapie. Należy mieć na uwadze, iż część przekazanych danych dotyczy okresu, kiedy w ramach PL obowiązywał 5-letnie administracyjne ograniczenie maksymalnego czasu przebywania w PL (dla wszystkich leków w roku 2013 oraz oficjalnie dla 3 leków do lipca 2014 r., dla kolejnych 2 - do września 2014 r.).

Łączna liczba pacjentów leczonych w PL w roku 2013 i 2014 raportowana przez NFZ jest wyższa niż oszacowana przez Wnioskodawcę na podstawie danych zawartych w komunikatach DGL (NFZ paż 2012 – gru 2014) (dla 2013 r. – 5 455 osoby, dla 2014 r. – 7 037 osób). Obserwowana różnica spowodowana jest metodyką wykonywanych obliczeń (oceny wielkości populacji docelowej poprzez ekstrapolację liczby osobołat terapii). Jeden osoborok terapii może opisywać kilka unikatowych numerów PESEL (raportowanych przez NFZ) w przypadku, gdy terapia realizowana była w okresie krótszym niż rok. Warto zauważyć, iż Wnioskodawca w swojej analizie (str. 25) zwraca uwagę na rozbieżności występujące w danych NFZ, prezentowanych we wcześniejszych AWA dla leków stosowanych w leczeniu RRMS. Zdaniem autorów przedłożonej AWB powoduje to, iż brak jest wiarygodnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach PL. Mając na uwadze powyższe informacje oraz ogólną zbieżność liczebności populacji pacjentów leczonych w przedmiotowym PL przyjętej w AWB Wnioskodawcy z przesłanymi do Agencji danymi NFZ, metodykę wykonywania oszacowań populacji Wnioskodawcy uznano za właściwą.

Tabela 34. Chorzy ≥ 18 r.ż. leczeni w ramach PL „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)” – dane NFZ

Rodzaj terapii	2013	2014
Octan glatirameru	978	1 281
IFNB-1a i.m.	1 227	1 602
IFNB-1a s.c.^	857	1 004
IFNB-1b	3 828	4 027
Łącznie	6 557*	7 496*

^ dla IFNB-1a s.c. przedstawiono łączną liczbę pacjentów stosujących preparat Rebif w dawce 22 i 44 µg;

* liczebności pacjentów dla poszczególnych lat uzyskane po zsumowaniu liczby chorych stosujących poszczególne terapie (dla 2013 r. – 6 890, dla 2014 r. – 7 914) różnią się nieznacznie od tych raportowanych przez NFZ, co związane jest z faktem, że w ciągu roku pacjent mógł zmienić terapię, a przesłanych przez NFZ danych raportowano unikatowe niepowtarzające się numery PESEL.

W opinii prof. dr hab. n. med. Haliny Bartosik-Psujek nadesłanej do Agencji wskazano, że w Polsce jest około 30 000 pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane, co zgodne jest z jednym z oszacowań Wnioskodawcy. Ponadto, Konsultant Wojewódzka przedstawiła informacje dot. odsetka pacjentów stosujących poszczególne terapie lekami I linii leczenia stwardnienia rozsianego, w oparciu o dane zaprezentowane w publikacji z 2010 r. (szczegóły w rozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*). Ponadto, ██████████ zaznaczyła, że największy udział w rynku interferonów w latach ubiegłych miał Betaferon, co znajduje odzwierciedlenie w przedstawionych danych NFZ. Dodatkowo, oszacowała ona, że około 20% (200 – 220) nowo zdiagnozowanych pacjentów mogłoby zostać poddanych terapii peginterferonem beta-1a. Są to wielkości zbliżone do prognoz Wnioskodawcy określonych dla roku 2015.

W poniższej tabeli przedstawiono dane własne Wnioskodawcy dot. stopnia przejęcia udziałów w rynku leków modyfikujących przebieg SM przez produkt leczniczy Plegridy. Oszacowania Wnioskodawcy opierały się na informacjach uzyskanych od ekspertów klinicznych, zmianach wysokości zapotrzebowania na własne leki oraz doświadczeniu rynkowym. Jednakże, nie przedstawiono szczegółowych założeń tych oszacowań, co wskazane zostało w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi autorzy analizy przekazali dokument (*Kalkulacja liczby pacjentów Wnioskodawcy*), który zawierał szczegółowy opis wykonania powyższej prognozy marketingowej. Jej główne założenia to:

- *Dalszy dynamiczny wzrost rynku wywołany wprowadzeniem refundacji 2. linii leczenia SM, w tym dwóch nowych substancji – fingolimodu oraz natalizumabu oraz rozszerzeniem programu 1 linii powyżej 5 lat.*
- *stopniowy wzrost udziałów leków 2. linii leczenia, z przewagą fingolimodu (wcześniejsze wprowadzenie do refundacji) + brak ograniczenia leczenia tylko do pacjentów JCV(-) tak jak jest to w przypadku natalizumabu.*
- *kompensacyjny spadek udziałów większości leków stosowanych w 1. linii leczenia, w tym w szczególności dominującego preparatu Betaferon oraz interferonów o mniejszym udziale w rynku (preparaty Rebif, Extavia),*
- *wzrost udziałów preparatu Avonex ze względu na wygodę stosowania (1 raz w tygodniu) co jest istotne w przypadku długotrwałego leczenia w programie (powyżej 5 lat)*
- *Zmiany w rynku leków na stwardnienie rozsiane, w sytuacji wprowadzenia refundacji Plegridy, dla zachowania spójności, również oparto na wspomnianej prognozie producenta.*

Ponadto, w pierwotnej wersji analizy stopień przejęcia poszczególnych rynków leków przez Plegridy był niższy niż w wersji zawierającej uzupełnienia dot. wymagań minimalnych, co wytłumaczone zostało aktualizacją prognozy sprzedażowej dostarczonej przez Wnioskodawcę.

Zgodnie z przeprowadzonymi prognozami w kolejnych latach horyzontu czasowego udział produktu leczniczego Plegridy w analizowanym rynku leków będzie wzrastał. Wnioskowana technologia będzie przejmowała w głównej mierze rynek Avonex (1 318 pacjentów w 2017 r.) oraz Copaxone (433 pacjentów w 2017 r.).

Komentarz analityka Agencji: Autorzy przedłożonej AWB podają, że ze względu na fakt, iż produkty Avonex i Rebif 44 zawierają taką samą substancję czynną (tylko w postaci niepegylowanej) oraz wygodniejszy dla pacjenta sposób podania (w stosunku do Avonex, który podawanych jest i.m.), wnioskowana technologia powinna przejmować w pierwszej kolejności rynek tych leków. Ponadto, ze względu na fakt, iż lek Betaferon posiada aktualnie najwyższy udział w sprzedaży na rynku leków, przejęcie segmentu tego leku również powinno być obserwowane. Powyższe stwierdzenie znajdowało jednoznaczne odzwierciedlenie w prognozach sprzedażowych przedstawionych w pierwotnej wersji AWB Wnioskodawcy, jednakże prognoza przedstawiona w uzupełnieniu nadesłanym w nawiązaniu do Pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych potwierdza wnioskowanie jedynie dla leku Avonex oraz Betaferon.

Tabela 35. Liczba przejętych osobołat terapii i stopień przejęcia udziałów w analizowanym rynku leków przez Plegridy - wariant podstawowy

Produkt	Liczba przejętych osobołat terapii (stopień przejęcia udziałów)*		
	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Copaxone			
Avonex			
Rebif 44			
Betaferon			
Extavia			

*W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono stopień wykorzystania wnioskowanej technologii lekowej uzyskany od Wnioskodawcy (w 1., w 2. i w 3. roku refundacji);

W przedstawionej poniżej tabeli zamieszczono wyniki oszacowań analizy wpływu na budżet przedstawione przez Wnioskodawcę dla scenariusza istniejącego oraz nowego, a także koszty inkrementalne w wariantach podstawowym, minimalnym oraz maksymalnym. Ze względu na fakt, iż proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) dot. jedynie kosztu wnioskowanej technologii, wyniki scenariusza istniejącego przedstawione zostały w ramach jednego wariantu (bez RSS). W poniższych tabelach przedstawiono zaokrąglone wartości kosztów (do mln zł).

W wariantcie podstawowym scenariusza istniejącego, który zakłada brak refundacji produktu leczniczego Plegridy, całkowite wydatki ponoszone przez NFZ w analizowanym horyzoncie czasowym ukształtowały się na poziomie 417,79 – 595,85 mln. Kategorią kosztową wymagającą najwyższych nakładów finansowych jest koszt leków (szczegóły poniższa tabela).

W scenariuszu nowym całkowite wydatki płatnika publicznego w latach 2015 – 2017 wyniosą odpowiednio: 414,59 mln, 465,44 mln i 569,62 mln zł w wariantcie podstawowym, uwzględniającym proponowany RSS dla produktu leczniczego Plegridy. Koszt wnioskowanej technologii w tym wariantcie wyniesie [REDAKTOWANE], natomiast przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka: [REDAKTOWANE] w kolejnych latach analizy. Nieprzyjęcie proponowanego RSS wiązać się będzie z całkowitymi kosztami realizacji PL rządu 418,14 mln, 479,52 mln i 599,62 mln zł dla lat 2015 – 2017. Koszty komparatorów wyniosą zaś odpowiednio 352,65 mln, 370,31 mln i 420,97 mln zł.

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

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz istniejący, nowy oraz koszty [+] / oszczędności [-] inkrementalne, z uwzględnieniem RSS lub bez

Wariant	Kategoria kosztów		Koszty [mln zł]									Koszty inkrementalne [mln zł]						
			Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy						z RSS			bez RSS			
			2015 r.	2016 r.	2017 r.	z RSS			bez RSS			z RSS			bez RSS			
						2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	
Najbardziej prawdopodobny	Koszt leków	Koszty komparatorów																
		Koszt Plegridy																
		Łącznie	364,50	416,96	520,12	361,32	404,67	494,18	364,87	418,74	524,18	-3,18	-12,30	-25,94	0,38	1,78	4,06	
	Koszt świadczeń towarzyszących	Koszty komparatorów																
		Koszt Plegridy																
		Łącznie	21,14	24,18	30,05	21,15	24,19	30,07	21,15	24,19	30,07	0,005	0,01	0,03	0,005	0,01	0,03	
	Koszt dodatkowej opieki	Koszty komparatorów																
		Koszt Plegridy																
		Łącznie	32,16	36,72	45,68	32,12	36,58	45,37	32,12	36,58	45,37	-0,03	-0,14	-0,31	-0,03	-0,14	-0,31	
	ŁĄCZNE KOSZTY			417,79	477,86	595,85	414,59	465,44	569,62	418,14	479,52	599,62	-3,20	-12,42	-26,22	0,35	1,65	3,77
	Minimalny	Koszt leków	Koszty komparatorów															
			Koszt Plegridy															
Łącznie			294,3	351,29	390,99	291,41	339,61	366,50	294,64	352,92	394,53	-2,89	-11,68	-24,49	0,34	1,63	3,54	
Koszt świadczeń towarzyszących		Koszty komparatorów																
		Koszt Plegridy																
		Łącznie	16,72	20,01	22,01	16,73	20,02	22,03	16,73	20,02	22,03	0,003	0,01	0,02	0,003	0,01	0,02	
Koszt dodatkowej opieki		Koszty komparatorów																
		Koszt Plegridy																
		Łącznie	25,13	30,04	33,01	25,10	29,91	32,72	25,10	29,91	32,72	-0,03	-0,13	-0,29	-0,03	-0,13	-0,29	
ŁĄCZNE KOSZTY			336,15	401,34	446,02	333,23	389,54	421,25	336,46	402,85	449,28	-2,92	-11,80	-24,77	0,31	1,51	3,27	
Maksymalny		Koszt leków	Koszty komparatorów															
			Koszt Plegridy															
	Łącznie		380,48	434,03	549,89	377,26	421,66	523,65	381,10	436,32	555,99	-3,21	-12,37	-26,25	0,63	2,29	6,09	
	Koszt świadczeń towarzyszących	Koszty komparatorów																
		Koszt Plegridy																
		Łącznie	23,23	26,47	33,53	23,23	26,49	33,57	23,23	26,49	33,57	0,01	0,02	0,04	0,01	0,02	0,04	
	Koszt dodatkowej opieki	Koszty komparatorów																
		Koszt Plegridy																
		Łącznie	36,89	41,98	53,23	36,85	41,83	52,86	36,85	41,83	52,86	-0,04	-0,16	-0,36	-0,04	-0,16	-0,36	
	ŁĄCZNE KOSZTY			440,59	502,49	636,65	437,34	489,98	610,08	441,19	504,64	642,42	-3,25	-12,51	-26,57	0,60	2,15	5,77

Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy

W AWB Wnioskodawca poza analizą wariantów skrajnych przeprowadził dodatkowo analizę wrażliwości, w której testowanych było 12 scenariuszy, które badały wpływ wybranych parametrów na koszty inkrementalne, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Poniżej przedstawiono wyniki dla scenariuszy, w których zmiana kosztów względem wyniku analizy podstawowej wynosiła co najmniej 10%. Były to:

- dodatkowy wzrost wielkości populacji na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu takiego samego ryzyka dyskontynuacji leczenia dla każdego leku – scenariusz AW1,
- dodatkowy wzrost wielkości populacji na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu ryzyka dyskontynuacji z badań klinicznych – scenariusz AW2,
- przejście całego rynku wszystkich leków przez Plegridy z uwzględnieniem docelowego udziału w rynku określonego przez Wnioskodawcę i struktury przejmowanego rynku takiej samej jak struktury całego rynku sprzedaży – scenariusz AW3,
- przejście całego rynku Copaxone przez Plegridy – scenariusz AW4,
- przejście całego rynku Avonex przez Plegridy – scenariusz AW5,
- przejście całego rynku Rebif 44 przez Plegridy – scenariusz AW6,
- przejście całego rynku Betaferon przez Plegridy – scenariusz AW7,
- przejście całego rynku Extavia przez Plegridy – scenariusz AW8.

Przedstawione wyniki obrazują sytuację dla wariantów podstawowych. Wyniki pozostałych analizowanych scenariuszy oraz wariantów skrajnych, dla wszystkich testowanych scenariuszy, przedstawiono na str. 67-72 AWB Wnioskodawcy.

Wyniki analizy wrażliwości pokazały, że największy wpływ na oszacowania kosztów inkrementalnych miałyby założenie o całkowitym przejściu rynku wszystkich leków przez Plegridy (AW3) (o 22,6%, 21,2% i 18,5% mniejsze różnice w całkowitych wydatkach dla lat 2015- 2017), a także całkowite przejście rynku poszczególnych leków [różnice od 682,9% dla przejście całego rynku Copaxone przez Plegridy (AW4), do -96,6% w przypadku przejścia całego rynku Extavia przez Plegridy (AW8)]. Przyjęcie dodatkowego wzrostu wielkości populacji na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu takiego samego ryzyka dyskontynuacji leczenia dla każdego leku (AW1) skutkowałoby zwiększeniem wydatków NFZ o 14,5% i 30,4% dla lat 2016 i 2017. Natomiast, założenie o uwzględnieniu ryzyka dyskontynuacji leczenia z badań klinicznych (AW2) powodowałoby wzrost wydatków o 13,3% i 26,4%. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

Scenariusz	Różnica w kosztach inkrementalnych [mln PLN]			Zmiana względem wyniku analizy podstawowej [%]		
	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.
Analiza podstawowa	-3,20	-12,42	-26,22	-	-	-
AW1	-3,30	-14,22	-34,20	3,1	14,5	30,4
AW2	-3,30	-14,08	-33,15	2,9	13,3	26,4
AW3	-2,48	-9,79	-21,37	-22,6	-21,2	-18,5
AW4	-25,08	-29,28	-39,36	682,9	135,7	50,1
AW5	-18,84	-22,43	-26,64	488,1	80,5	1,6
AW6	-19,72	-21,54	-27,30	515,5	73,4	4,1
AW7	-16,89	-18,20	-23,53	427,2	46,5	-10,3
AW8	-0,72	-1,22	-0,89	-77,5	-90,2	-96,6

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach niniejsze AWA Agencja ograniczyła się do weryfikacji założeń oraz wyników analizy wpływu na budżet przedstawionych przez Wnioskodawcę. Odstąpiono od wykonania obliczeń własnych, ze względu na nieliczne zastrzeżenia w stosunku do analiz Wnioskodawcy oraz brak danych umożliwiających przyjęcie alternatywnych oszacowań.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca wraz z wnioskiem o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu przedłożył propozycję programu lekowego (PL). Uzgodniony pomiędzy MZ a wnioskodawcą projekt programu dotyczył leczenia postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego bez administracyjnych ograniczeń czasowych i odnosił się do stosowania peginterferonu beta-1a. Został on przedstawiony w niniejszej AWA w rozdz. 2.5.3. *Wnioskowane warunki objęcia refundacją.*

Analizując zapisy wspomnianej powyżej uzgodnionej propozycji programu lekowego: „*Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10 G 35)*” w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego dot. I linii leczenia SM (stanowiącego załącznik B.29. do aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych), treść wnioskowanego PL poszerzono o punkty związane ze stosowaniem peginterferonu beta-1a. Poniżej opisano pokrótce kryteria określone dla wnioskowanej technologii w kontekście zapisów określonych dla pozostałych leków, finansowanych w ramach aktualnie obowiązującego PL:

- Kryteria kwalifikacji do leczenia są analogiczne jak w przypadku pozostałych leków (IFNB i GA), z wyjątkiem ograniczenia wieku do minimum 18 lat w odniesieniu do wnioskowanego leku (zgodnie z jego rejestracją), podczas gdy dla pozostałych leków minimalny wiek wynosi 12 lat.
- Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu obejmowały przeciwwskazania do stosowania peginterferonu beta-1a, zbliżone lub analogiczne do tych wskazanych dla innych aktualnie finansowanych leków: nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze, przeciwwskazania wymienione w ChPL, ciąża, aktualnie ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze, pierwotnie lub wtórnie postępująca postać choroby.
- Badania przy kwalifikacji są takie same jak w przypadku aktualnie obowiązującego programu lekowego.
- Monitorowanie leczenia peginterferonem beta-1a jest takie same jak w przypadku aktualnie obowiązującego programu lekowego.
- Kryteria wyłączenia z programu, określone dla terapii peginterferonem beta-1a, 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).

Są to zapisy uwzględnione w kryteriach wyłączenia dla innych aktualnie finansowanych leków z grupy DMT.

W nadesłanych uwagach eksperci nie wskazali w większości żadnych uwag do zapisów uzgodnionej propozycji programu lekowego: „*Leczenie stwardnienia rozsianego peginterferonem beta-1a (ICD-10 G 35)*”. Ponadto [redacted] zaznaczyła, iż „*Ponieważ preparat ten [Plegridy – przyp. analityka] de facto stanowi alternatywę dla pozostałych leków pierwszej linii powinien on zostać dołączony do programu Leczenie stwardnienia rozsianego. To umożliwiłoby zmniejszenie trudności ze zmianą leków, swobodny ich dobór zależnie od reakcji pacjenta bądź istniejących działań niepożądanych*”. Podobną opinię przedstawiła [redacted] podkreślając, że „*W związku z podobnym profilem bezpieczeństwa i skuteczności, a także z uwagi na umożliwienie swobodnego wyboru leku przez lekarza i pacjenta (stosowanie do wskazań i potrzeb), bądź ewentualną zmianę leku z jednego na drugi (lepiej dostosowany) należałoby moim zdaniem rozważyć włączenie leku do obowiązującego programu wielolekowego leczenia stwardnienia rozsianego*”. W świetle informacji zawartych w przedłożonych analizach Wnioskodawca wnioskuje właśnie o włączenie ocenianego leku do istniejącego programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Cel analizy racjonalizacyjnej: Wskazanie rozwiązań, których zastosowanie spowoduje uwolnienie środków publicznych o wartości co najmniej pokrywającej dodatkowe wydatki wynikające z podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Plegridy (peginterferon beta-1a) stosowanego w I linii leczenia dorosłych pacjentów z RRMS w latach 2015 – 2017.

Horyzont czasowy: przyjęty w analizie racjonalizacyjnej (AR) horyzont czasowy obejmuje trzy pierwsze lata realizacji proponowanego programu lekowego (2015 r. – 2017 r.) – horyzont tożsamy z przyjętym w ramach AWB.

Perspektywa: płatnik publiczny (NFZ) – analogiczna do tej przyjętej w AWB

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

Kluczowe założenia przyjęte w analizach wnioskodawcy:

- uwzględniono wycenę świadczeń zgodną z *Komunikatami NFZ* dot. kwot refundacji (dane refundacyjne z 2014 roku),
- założono wprowadzenie do wykazu produktów biopodobnych przy znacznej redukcji ceny w odniesieniu do produktów oryginalnych; sumaryczną redukcję wydatków skalkulowano na poziomie około 25%,
- obniżkę obliczono od dnia wejścia w życie pierwszego Obwieszczenia Ministra Zdrowia po dniu wygaśnięcia okresu ochrony patentowej, ustalonej na podstawie publikacji *US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020*, przedłużonym o 3 mies. (okres przeznaczony na procesy administracyjne); przy estymacji daty kolejnych Obwieszczeń Ministra Zdrowia założono 2 miesięczne odstępy od 1 maja 2015 roku, przy pierwszym Obwieszczeniu wprowadzającym proponowane rozwiązania ustalonym na 1 września 2015 roku (art. 11 ust. 3 i art. 13 ust. 2 Ustawy o refundacji),
- założono brak wzrostu rynku sprzedaży w horyzoncie obserwacji (stałe wykorzystanie substancji czynnej na takim samym poziomie jak raportowano w *Komunikatach NFZ*),
- w horyzoncie obserwacji uwzględniono zmianę cen wynikającą wyłącznie z zakładanej redukcji (brak zmiany wielkości rynku sprzedaży poszczególnych leków).

Analiza racjonalizacyjna obejmowała dwa sposoby refundacji leków biopodobnych:

- w ramach wspólnej grupy limitowej z lekami oryginalnymi i zastosowaniem art. 13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 Ustawy o refundacji, co skutkowałoby obniżeniem limitu finansowania do poziomu co najmniej 75% ceny leku oryginalnego przed wprowadzeniem odpowiednika,
- w ramach wspólnej grupy limitowej z lekami oryginalnymi i brakiem zastosowania art. 13 ust. 6 pkt 1 i art. 15 ust. 7 Ustawy o refundacji lub w ramach osobnej grupy limitowej, co związane byłoby ze skorelowaniem ceny leku biopodobnego z deklaracją wysokości dostaw we wniosku w taki sposób, aby dopełnić 110% obrotu ilościowego grupy limitowej z poprzedniego roku lub zrównoważyć brak obniżenia limitu.

W obu przypadkach założona redukcja wydatków płatnika publicznego wyniesie 25%. Szczegółowy opis powyższych rozwiązań przedstawiony został w AR Wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej pokrywające wzrost wydatków płatnika publicznego wykazany w AWB w wariantcie maksymalnym nieuwzględniającym RSS. Oszczędności, które wynikać będą z uwolnienia środków po objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych w pełni pokryją koszty związane z refundacją technologii wnioskowanej, w przypadku realizacji wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet oraz nieprzyjęciu proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Tabela 38. Wyniki analizy racjonalizacyjnej – wariant maksymalny bez RSS analizy wpływu na budżet

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (na rok) [mln zł]		
	2014	2015	2016
Dodatkowe roczne wydatki płatn ka wynikające z AWB	0,60	2,15	5,77
Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy <u>przy braku redukcji cen</u>	41,14	41,26	41,14
Ekstrapolowana wartość świadczeń w horyzoncie analizy <u>z redukcją cen</u>	39,39	30,94	30,86
Uwolnione środki	1,76	10,31	10,29
Bilans wydatków/uwolnionych środków	-1,16	-8,17	-4,52

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W bazach bibliograficznych oraz w serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących terapii RRMS przy zastosowaniu wnioskowanego leku. Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną: *AWMF 2014*, w której terapia peginterferonem beta-1a wymieniana jest jako jedna z opcji leczenia lekkiej lub umiarkowanej formy RRMS. Wyszukiwanie aktualne jest na dzień 28.04.2015 r.

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Niemcy Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014	Diagnostyka oraz leczenie stwardnienia rozsianego	Badania fazy III	Peginterferon beta-1a rekomendowany jest jako jedna z opcji leczenia lekkiej lub umiarkowanej formy RRMS. Inne opcje terapeutyczne uwzględniają substancje takie jak: interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaferon), fumaran dimetylu, octan glatirameru oraz teryflunomid.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniach 23-24 kwietnia 2015 r. analitycy AOTMiT wykonali wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, dotyczących stosowania peginterferonu beta-1a w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMS. W jego wyniku odnaleziono 2 rekomendacje. Obie odnalezione rekomendacje były pozytywne. Rekomendacje powoływały się na przedłożone wraz z wnioskiem badania kliniczne ADVANCE oraz ATTAIN. Ponadto rekomendacja PBAC z 2014 r. uwzględniła badanie BRAVO porównujące interferon beta-1a z placebo.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja), 2014	Finansowanie Plegridy 125 µg u dorosłych pacjentów w leczeniu RRSM	Zalecenia: PEG-IFN jest rekomendowany do regulowanego zastosowania w obrębie NHS Scotland we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z RRMS. Uzasadnienie: W badaniu RCT III fazy, podwójnie zaślepionym, z grupą kontrolną PLC (ADVANCE) wykazano istotną redukcję ARR w grupie PEG-IFN vs PLC. Zwrócono uwagę na brak porównań bezpośrednich PEG-IFN vs IFN, co powinno być brane pod uwagę podczas zmiany terapii u pacjentów.
PBAC (Australia), 2014	Finansowanie Plegridy 125 µg w pierwszej linii leczenia RRSM	Zalecenia: PBAC rekomenduje rozpoczęcie finansowania Plegridy we wnioskowanym wskazaniu na podstawie przedstawionej analizy minimalizacji kosztów (porównanie z IFNB-1a). Uzasadnienie: Zdaniem PBAC PEG-IFN jest nie gorszy (<i>non-inferior</i>) niż IFNB-1a w odniesieniu do skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania. Jednak zauważono, że długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa powyżej 2 lat są nieznane, a leczenie SM może trwać wiele lat.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 40. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Plegridy w leczeniu RRMS - podsumowanie

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Kliniczne	Niemcy	AWMF 2014	+			Peginterferon beta-1a rekomendowany jest jako jedna z opcji leczenia lekkiej lub umiarkowanej formy RRMS.
Refundacyjne	Szkocja	SMC 2014	+			Brak

	Australia	PBAC 2014	+		Zauważono, że długoterminowy dane dotyczące bezpieczeństwa powyżej 2 lat są nieznane, a leczenie SM może trwać wiele lat.
--	-----------	-----------	---	--	---

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Zgodnie z informacjami nadesłanymi DW Agencji w dniu 12.05.2015 r. przez Wnioskodawcę (pismo adresowane do MZ) oraz informacjami wskazanymi we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, produkt leczniczy Plegridy refundowany jest w 8 krajach (w Holandii i Irlandii jedynie dwie prezentacje: Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113, Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201). Lek finansowany jest ze środków publicznych ze 100% poziomem refundacji. We wszystkich krajach warunki refundacji produktu leczniczego Plegridy obejmują wskazania wymienione przez EMA w EPAR (w Danii – zawężone do 3 pozycji wg RADS). W żadnym z krajów nie funkcjonuje instrument dzielenia ryzyka.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹¹ (Chorwacja, Estonia, Litwa, Łotwa, Grecja, Portugalia, Słowacja i Węgry w tabeli oznaczone czcionką pogrubioną).

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Prezentacja	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Nie	n.d.	Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201 Plegridy PFS 63/94 EAN 0646520441970 Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PFS 125 EAN 0646520442274	n.d.	n.d.
Belgia	Brak w obrocie				
Bulgaria	Brak w obrocie				
Chorwacja	Brak w obrocie				
Cypr	Brak w obrocie				
Czechy	Brak w obrocie				
Dania	Tak	100%	Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201 Plegridy PFS 125 EAN 0646520442274 Plegridy PFS 63/94 EAN 0646520441970	Wskazania EMA. 3 pozycja wg RADS*	Nie
Estonia	Brak w obrocie				
Finlandia	Tak	100%	Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201 Plegridy PFS 63/94 EAN 0646520441970 Plegridy PFS 125 EAN 0646520442274	Wskazania EMA	Nie
Francja	Brak w obrocie				
Grecja	Brak w obrocie				
Hiszpania	Brak w obrocie				
Holandia	Tak	100%	Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201	Wskazania EMA	Nie
Irlandia	Tak	100%	Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201	Wskazania EMA	Nie
Islandia	Brak w obrocie				
Lichtenstein	Brak w obrocie				
Litwa	Brak w obrocie				
Luksemburg	Tak	100%	Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201 Plegridy PFS 125 EAN 0646520442274 Plegridy PFS 63/94 EAN 0646520441970	Wskazania EMA	Nie
Łotwa	Brak w obrocie				
Malta	Brak w obrocie				
Niemcy	Tak	100%	Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201 Plegridy PFS 125 EAN 0646520442274	Wskazania EMA	Nie

¹¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Prezentacja	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
			Plegridy PFS 63/94 EAN 0646520441970		
Norwegia	Tak	100%	Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201 Plegridy PFS 125 EAN 0646520442274 Plegridy PFS 63/94 EAN 0646520441970	Wskazania EMA	Nie
Portugalia	Nie	n.d.	Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201 Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PFS 63/94 EAN 0646520441970 Plegridy PFS 125 EAN 0646520442274	n.d.	n.d.
Rumunia	Brak w obrocie				
Słowacja	Brak w obrocie				
Słowenia	Brak w obrocie				
Szwajcaria	Brak w obrocie				
Szwecja	Brak w obrocie				
Węgry	Brak w obrocie				
Wielka Brytania	Tak	100%	Plegridy PEN 125 EAN 0646520442113 Plegridy PEN 63/94 EAN 0646520437201 Plegridy PFS 125 EAN 0646520442274 Plegridy PFS 63/94 EAN 0646520441970	Objęty refundacją w Szkocji. Wskazania EMA	Nie
Włochy	Brak w obrocie				


* RADS – wytyczne wydane przez zarząd regionów duńskich w celu ujednoczenia stosowania drogich leków, <http://www.amgros.dk/en/areas-of-work/rads/> (dostęp 21.05.2015 r.)


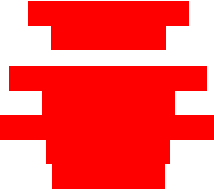
11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie przygotowywania AWA dla preparatu Plegridy, AOTMiT otrzymała 5 stanowisk ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli organizacji pacjentów chorych na SM. Jedno z opracowań, ze względu na zgłoszony konflikt interesu, nie zostało dopuszczone do dalszego procedowania. We wszystkich dopuszczonych do sprawy opiniach autorzy stwierdzają, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii jest porównywalne z innymi lekami dostępnymi w ramach przedmiotowego PL, a w szczególności z interferonami beta-1a (Plegridy jest ich pegylovaną formą). Zwracają również uwagę na fakt, iż Plegridy podawane jest rzadziej niż IFNB, co wpływa pozytywnie na komfort pacjenta, a także na lepsze przestrzeganie prawidłowego schematu leczenia. Jednakże [REDACTED] wyraża wątpliwości odnośnie słuszności refundacji wnioskowanej technologii, w przypadku wysokiego kosztu terapii w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem.

Tabela 42. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Plegridy w leczeniu stwardnienia rozlanego*

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Lek jest nową formą INF beta 1a. Skuteczność interferonów w leczeniu rzutowo-remisyjnej formy SR została potwierdzona w licznych badaniach, leki z tej grupy zmniejszają liczbę rzutów w pierwszych latach leczenia, zmniejszają liczbę nowych ognisk zapalnych w obrazie rezonansu magnetycznego, prawdopodobnie mają również wpływ na zwolnienie narastania niepełnosprawności. Wszystkie zarejestrowane formy INF należą do leków pierwszej linii. Zasadniczym problemem w leczeniu INF jest konieczność powtarzania wstrzyknięć od 1 do kilku razy w tygodniu. <u>Pegylacja zmienia właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków, nie wpływając na bezpieczeństwo, tolerancję i immunogenność. Plegrid podawany jest jeden raz na dwa tygodnie, podskórnie.</u></p> <p>Badanie kliniczne ADVANCE wykazało skuteczność leku zbliżoną do starszych form interferonów beta. Objawy niepożądane powiązane z podawaniem leku są automatycznie rzadsze. Dodatkowo rzadsze podawanie leku wiąże się z lepszym przestrzeganiem prawidłowego schematu leczenia. Ze względu na najlepszy komfort leczenia wskazane jest finansowanie tej formy leku.</p>		<p><u>Korzyści wynikające z formy pegylowanej nie wiążą się z lepszym efektem leczniczym niż formy tradycyjne. Komfort pacjenta jest bardzo ważny, ale trzeba go rozpatrywać w aspekcie kosztów leczenia. Leczenie tradycyjnymi preparatami (trwające wiele lat) jest kosztowne. Jeżeli nowa forma wiąże się ze znacznym wzrostem ceny leku, mam wątpliwości co do pełnej refundacji.</u></p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Halina Bartosik-Psujek Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Neurologii</p>	<p>1. Lek jest zarejestrowany przez FDA i EMA do leczenia rzutowo-remitującej postaci stwardnienia rozlanego.</p> <p>2. <u>Skuteczność leczenia peginterferonu beta-1a stosowanego w dawce 125 µg co 2 tygodnie, została potwierdzona w dużych, randomizowanych, kontrolowanych placebo i przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych.</u> Wykazano, że w obserwacji 48 tygodniowej peginterferon beta-1a w porównaniu do placebo zmniejszył roczny wskaźnik rzutów o 36% (p=0,0007), ryzyko utrzymującej się progresji niepełnosprawności (inwalidztwa) potwierdzone po 12-tygodniach o 38% (p=0,0383), a po 24-tygodniach (analiza post-hoc) o 54% (p=0,0069). Wykazano również istotne zmniejszenie aktywności choroby w badaniu MRI. U pacjentów leczonych stwierdzono w porównaniu do placebo o 67% (p<0.0001) mniej nowych lub nowo powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych, o 86% (p<0,0001) mniej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu kontrastu Gd oraz mniej o 53% (p<0,0001) zmian hipointensywnych w obrazach T1-zależnych. Wyniki badań prowadzonych przez kolejne 2 lata potwierdziły utrzymującą się skuteczność zaobserwowaną po pierwszym roku badania.</p> <p>3. <u>Peginterferon beta-1a ma bardzo dobrze oceniony profil bezpieczeństwa.</u> Zostały określone potencjalne objawy uboczne, sposoby zapobiegania wystąpieniu takich objawów oraz ich</p>	<p>Nie ma powodów medycznych aby program lekowy: „LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO PEGINTERFERONEM BETA-1A (ICD-10 G 35)” nie był finansowany ze środków publicznych.</p>	<p>Uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana w podanych wskazaniach. <u>Wnioskowany do refundacji lek ma podobną skuteczność kliniczną w porównaniu do aktualnie używanych preparatów, a jednocześnie znacznie rzadszą częstość stosowania.</u> Tak ustalony schemat leczenia sprzyja lepszemu stosowaniu się pacjentów do wymogów i rygorów leczenia. Mniej pacjentów przerywa terapię i więcej chorych utrzymuje się w niej przez długi okres czasu. Jest to bardzo istotna kwestia w leczeniu choroby przewlekłej jaką jest stwardnienie rozlane i przekłada się na większą skuteczność leczenia w ocenie długoterminowej.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>monitorowania. Do najczęściej występujących działań niepożądanych po podaniu podskórnie produktu Plegridy 125 mikrogramów co 2 tygodnie należą objawy odczynowe w miejscu wstrzyknięcia oraz objawy grypopodobne. Mimo bardzo częstego występowania (u 94% pacjentów) mają zazwyczaj nasilenie łagodne i poza początkowym okresem terapii nie wymagają stosowania leczenia dodatkowego. Poważne objawy uboczne wystąpiły u 11% pacjentów przyjmujących peginterferon co 2 tygodnie i u 15% przyjmujących placebo.</p> <p>4. <u>Stosowanie leku jest łatwiej akceptowane przez pacjenta ponieważ jest stosowany raz na dwa tygodnie - znacznie rzadziej niż aktualnie stosowane leki w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym finansowanym przez NFZ.</u></p> <p>5. <u>Skuteczność wykazana w badaniu rejestracyjnym jest porównywalna lub większa (w zależności od ocenianego punktu końcowego) od skuteczności aktualnie stosowanych leków w programie lekowym leczenia stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym finansowanym przez NFZ.</u></p>		
	<p>Preparat jest interferonem beta, a zatem preparatem stosowanym już na rynku w leczeniu SM od wielu lat, o znanych skutkach ubocznych, poddanym pegylacji. Wpływa to na hamowanie ich wydalania przez nerki, a tym samym na poprawę właściwości farmakokinetycznych i efektywności terapeutycznej. Dzięki temu uzyskuje się dwa efekty:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>zmniejszenie koniecznej częstotliwości podawania leku.</u> To bardzo istotne dla pacjentów, zwłaszcza, że wielu z nich rezygnuje z interferonu beta z powodu uciążliwych działań ubocznych: zmian w miejscu wstrzyknięcia oraz objawów grypopodobnych dzień po podaniu leku. - skuteczność: Ekspert powołał się na wyniki badania ADVANCE, które szczegółowo opisane zostały w rozdziale Wyniki analizy skuteczności. <p>Reasumując podawanie leku co dwa tygodnie jest związane z nieco wyższą skutecznością w porównaniu do interferonu beta 1a.</p>	<p>Brak</p>	<p>Spora grupa pacjentów rezygnuje z przyjmowania interferonu beta ze względu na kłopotliwość podawania, związaną z częstotliwością zastrzyków oraz uciążliwymi objawami występującymi po podaniu leku. Z tego ostatniego powodu niekiedy układają tak plan iniekcji, by następny dzień był dniem wolnym od pracy. Przyjmują też zapobiegawczo paracetamol lub inne leki zmniejszające objawy grypopodobne. W ich przypadku Plegridy byłoby doskonałą opcją: umożliwieniem leczenia pierwszego rzutu SM. Warto też zwrócić uwagę, że jest formą interferonu beta, który jest stosowany w leczeniu SM od wielu lat.</p>
	<p>Plegridy, lek stosowany w rzutowo-remisyjnym przebiegu stwardnienia rozsianego, pod względem efektywności klinicznej i bezpieczeństwa został oceniony w badaniu klinicznym ADVANCE - podwójnie zaślepionym, z grupą placebo.</p> <p>Ekspert przytacza wyniki badania ADVANCE, które zostały szczegółowo opisane w rozdziale Wyniki analizy skuteczności oraz Wyniki analizy bezpieczeństwa niniejszej AWA.</p>	<p>Brak przesłanek merytorycznych dla niefinansowania ze środków publicznych. Lek w badaniach klinicznych uzyskał korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, porównywalny z obecnymi w refundacji preparatami interferonowymi.</p>	<p><u>Rekomenduję pozytywnie ocenianą technologię.</u></p> <p>Ekspert zaznacza, że ze względu na pegylowaną formę interferonu, czas ekspozycji pacjenta na lek jest dłuższy, a tym samym częstość stosowania leku (iniekcji) jest mniejsza (w porównaniu z aktualnie stosowanymi preparatami interferonowymi oraz octanem glatirameru), co korzystnie wpływa na sytuację pacjenta. Ponadto, może mieć to korzystny wpływ na compliance (prawidłowe przyjmowanie leków), co pożądanym jest nie tylko przez pacjentów, ale i przez lekarzy.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			<p><i>Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego stoi na stanowisku, iż należy dążyć do sytuacji, w której lekarze i pacjenci w Polsce będą mieli możliwość stosować zindywidualizowaną terapię SM, zgodną ze standardami światowymi, zaś leki dostępne w krajach europejskich będą stanowiły opcję również w polskich warunkach, oczywiście pod warunkiem ich skuteczności i bezpieczeństwa. Stoimy na stanowisku, iż oceniany lek spełnia te kryteria.</i></p> <p><i>Jako lek podawany w rzadszych iniekcjach i dedykowany dla pacjentów jako pierwsza linia leczenia stanowić może istotne uzupełnienie terapii, które już uzyskały aprobatę AOTM i przyjęte zostały do refundacji przez Ministra Zdrowia. (...)</i></p> <p><i>Należy w tym punkcie zauważyć, iż wiedza pacjentów o nowych lekach i opcjach terapeutycznych stosowanych w krajach Europy Zachodniej z roku na rok rośnie, co w tym większym stopniu stanowi podstawę dla oczekiwania, iż również w Polsce jako europejskim kraju możliwe będzie leczenie stwardnienia rozsianego na europejskim poziomie</i></p>

* podkreślenia własne analityka Agencji

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

stosowanych w I-szej linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozсіяne o przebiegu rzutowo-remisyjnym w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozсіяnego peginterferonem beta-1a (ICD-10: G35)”, został przekazany do Agencji dnia 23 marca 2015 r. pismem znak PLA.4600.111.1.2015.KK, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

Produkt leczniczy Plegridy (peginterferon beta-1a) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

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

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

Alternatywne technologie medyczne

W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii leczenia substancji czynnych o charakterze immunomodulującym: IFNB-1a, IFNB-1b lub octan glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi (*AWMF 2014, CADTH 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 (II linia leczenia).

Skuteczność kliniczna

Do AK wnioskodawcy włączono 2 badania RCT: ADVANCE oraz ATTAIN, przy czym badanie ATTAIN było kontynuacją badania ADVANCE. W badaniu ADVANCE oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch różnych dawek peginterferonu beta-1a (PEG-IFN) w porównaniu z PLC, natomiast celem badania ATTAIN była długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności PEG-IFN w leczeniu pacjentów pierwotnie uczestniczących w badaniu ADVANCE.

W związku z tym iż nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących PEG-IFN z którąkolwiek z refundowanych we wnioskowanym wskazaniu technologii lekowych, w AK wnioskodawcy przeprowadzono meta-analizę sieciową (NMA). W jej ramach przeprowadzono pośrednie porównanie skuteczności klinicznej PEG-IFN z wszystkimi potencjalnymi komparatorami, które są refundowane w Polsce w ramach

wnioskowanego programu lekowego (interferonem beta-1a, interferonem beta-1b oraz octanem glatirameru). Dane na temat skuteczności porównywanych interwencji pochodziły z odnalezionych 16 randomizowanych badań klinicznych. Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki i wnioski, uzyskane na podstawie przeprowadzonej analizy.

PEG-IFN vs. PLC – porównanie bezpośrednie

Poniżej przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych, ocenionych w ramach badania ADVANCE, dla których wykazano istotną statystycznie (IS) przewagę PEG-IFN nad PLC:

- Roczny wskaźnik rzutów choroby (ARR) [RR = 0,644 (0,500; 0,831), p=0,0007];
- Liczba pacjentów z nawrotem choroby [RR = 0,62 (0,49; 0,78), p<0,05];
- Proporcja pacjentów z trwałą progresją^{^^} niesprawności utrzymującą się 12 tyg. [HR = 0,62 (0,40; 0,97), p=0,0383];
- Trwała progresja niepełnosprawności utrzymującą się 12 tyg. [RR = 0,61 (0,39; 0,93), p<0,05];
- Trwała progresja niesprawności – od ostatniego nawrotu choroby [RR = 0,70 (0,53; 0,92), p<0,05].

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również opublikowane wyniki skuteczności PEG-IFN odnoszące się do 2 letniego okresu obserwacji. Oceniono je za pomocą ARR i oraz liczby nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych. Zaobserwowano postępującą z czasem redukcję ARR wśród pacjentów przyjmujących PEG-IFN: po pierwszym roku leczenia wynosił on 0,230 (95% CI: 0,183–0,291), natomiast po dwóch latach obniżył się do 0,178 (95% CI: 0,136–0,233). Średnia liczba nowych lub nowo powiększonych hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych po pierwszym roku terapii PEG-IFN wynosiła 4,1 oraz 1,9 po drugim roku leczenia PEG-IFN.

PEG-IFN vs. refundowane komparatory – porównanie pośrednie

W ramach przeprowadzonej meta-analizy sieciowej wykazano IS przewagę PEG-IFN nad PLC dla następujących punktów końcowych: ARR, progresja niesprawności ruchowej trwająca 3 miesiące i progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy, a także istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wskazującą na przewagę PEG-IFN nad IFNB-1a w dawce 30 µg (Avonex) dla punktu końcowego progresja niesprawności ruchowej trwająca 6 miesięcy (o 46,5%). Dla wszystkich pozostałych ocenianych punktów końcowych oraz porównań PEG-IFN z refundowanymi komparatorami nie wykazano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących bezpośrednio skuteczności praktycznej ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Wg *ChPL Plegridy* (data ostatniej aktualizacji: 31.03.2015_r) Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem PEG-IFN należą: rumień w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, gorączka, bóle głowy, bóle mięśni, dreszcze, ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, świąd w miejscu wstrzyknięcia i bóle stawów. Profil bezpieczeństwa przedstawiony w *ChPL Plegridy* opiera się na wynikach badaniach ADVANCE oraz ATAIN.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie pierwotnych badań klinicznych

Podsumowując wyniki analizy bezpieczeństwa porównujące PEG-IFN vs PLC, w badaniu ADVANCE IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść peginterferonu beta-1a osiągnięto dla następujących punktów końcowych:

- Ciężkie działania niepożądane ogółem [RR=0,71 (95% CI: 0,51; 0,98), p<0,05],
- Nawrót stwardnienia rozsianego [RR=0,60 (95% CI: 0,40; 0,89), p<0,05],
- Zapalenie nosogardzieli [RR=0,67 (95% CI: 0,48; 0,93), p<0,05].

Dla pozostałych punktów końcowych osiągnięto IS różnicę pomiędzy badanymi grupami na niekorzyść PEG-IFN względem PLC. Były to:

- Działania niepożądane ogółem [RR=1,13 (95% CI: 1,08; 1,18), p<0,05],
- Działania niepożądane ogółem z wykluczeniem nawrotu stwardnienia rozsianego [RR=1,18 (95% CI: 1,12; 1,24), p<0,05],

- Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem rozlanego [RR=1,69 (95% CI: 1,54; 1,84), p<0,05],
- Działania niepożądane prowadzące do rezygnacji z udziału w badaniu [RR=3,49 (95% CI: 1,52; 7,99), p<0,05],
- Grypopodobna choroba prowadząca do rezygnacji z udziału w badaniu
- Poważne działania niepożądane [RR=1,66 (95% CI: 1,21; 2,28), p<0,05]
- Zaczerwienienie w miejscu iniekcji [RR=9,32 (95% CI: 6,66; 13,05), p<0,05]
- Grypopodobna choroba [RR=3,70 (95% CI: 2,89; 4,75), p<0,05]
- Gorączka [RR=2,93 (95% CI: 2,33; 3,68), p<0,05]
- Ból głowy [RR=1,33 (95% CI: 1,13; 1,55), p<0,05]
- Ból mięśni [RR=3,16 (95% CI: 2,14; 4,67), p<0,05]
- Dreszcze [RR=3,74 (95% CI: 2,40; 5,81), p<0,05]
- Ból w miejscu iniekcji [RR=5,01 (95% CI: 2,92; 8,60), p<0,05]
- Zapalenie stawów [RR=1,59 (95% CI: 1,06; 2,38), p<0,05]

Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym prowadzącym do odstawienia wnioskowanego leku była choroba grypopodobna.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie meta-analizy sieciowej

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

- wystąpienia działań niepożądanych: (**77,0%** [PEG-IFN] vs. 72,6% [INF beta-1a 44 µg], 66,3% [GA 20 mg], 57,5% [INF beta-1a 30 µg]);
- wystąpienia ciężkich działań niepożądanych: (**8,6%** [PEG-IFN] vs. 6,6% [GA 20 mg], 4,4% [INF beta-1a 30 µg], 4,2% [INF beta-1a 44 µg]),
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych: (**5,7%** [PEG-IFN] vs. 3,5% [INF beta-1a 30 µg], 3,6% [INF beta-1a 44 µg], 2,6% [GA 20 mg], 1,6% [INF beta-1a 22 µg], 0,6% [INF beta-1b 250 µg]);
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zgonu: (**0,39%** [PEG-IFN] vs. 0,26% [INF beta-1a 22 µg], 0,15% [INF beta-1a 44 µg], 0,11% [GA 20 mg], 0,06% [INF beta-1a 30 µg], 0,00% [INF beta-1b 250 µg]).

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

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa odnaleziono „Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia”, opublikowany na stronie URPL. Zgodnie z nim: podczas terapii interferonami beta w tym peginterferonem beta-1a u pacjentów z SM istnieje ryzyko wystąpienia mikroangiopatii zakrzepowej oraz zespołu nerczycowego. Mogą one wystąpić *dopiero po kilku miesiącach a nawet latach od rozpoczęcia leczenia*. Konieczna jest uważna obserwacja pacjentów pod kątem wystąpienia powikłań, a w razie potrzeby *szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz zaprzestanie stosowania preparatów zawierających w składzie interferon beta*. Podkreślenia wymaga fakt, iż informacje o odnotowanych przypadkach mikroangiopatii zakrzepowej oraz zespołu nerczycowego są uwzględnione w aktualnej ChPL Plegridy.

Nie odnaleziono innych dodatkowych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania PEG-IFN na stronach internetowych EMA, FDA oraz czasopisma *La Revue Prescrire*.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej analizy ekonomicznej (AE) była ocena zasadności ekonomicznej refundacji wnioskowanego leku z trzech perspektyw finansowania ze środków publicznych produktu Plegridy w I linii leczenia dorosłych pacjentów z RRMS w ramach wnioskowanego projektu programu lekowego.

Według analizy wnioskodawcy stosowanie PEG-IFN względem komparatorów wiąże się z uzyskaniem dodatkowo od 0,369 QALY dla porównania z IFNB-1a s.c. (Rebif) do 0,741 dla porównania z IFNB-1b (Betaferon i Extavia). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy Plegridy nie są efektywne kosztowo jedynie w porównaniu do Extavia przy nie uwzględnieniu proponowanego RSS w perspektywie NFZ (ICUR:

122 015 zł/QALYG). Dla porównania z pozostałymi komparatorami oraz we wszystkich wariantach analizy podstawowej ICUR nie przekracza progu efektywności kosztowej i wnioskowany lek jest efektywny kosztowo.

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

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

Ponadto, zgodnie z zapisami art. 13 Ustawy o refundacji, wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto produktu leczniczego Plegridy, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi 3 630,65 zł (w wariantcie uwzględniającym RSS) oraz 2 575,54 zł (w wariantcie bez przyjęcia proponowanego RSS).

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy te wykazały generalnie stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet oceniała wpływ objęcia refundacją produktu leczniczego Plegridy (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”. Produkt leczniczy finansowany będzie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. Analiza przeprowadzona została z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie czasowym obejmującym lata 2015 – 2017.

Oszacowania populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku wykonano na podstawie informacji własnych, dostarczonych przez Wnioskodawcę.

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy uzgodnionej propozycji programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego teryflunomidem (ICD-10 G 35)” w kontekście aktualnie obowiązującego programu lekowego dot. I linii leczenia SM, zostały poszerzone o punkty związane ze stosowaniem peginterferonu beta-1a, które były zbliżone lub analogiczne do tych wskazanych dla innych aktualnie finansowanych leków. Wyjątkiem jest ograniczenie wieku chorych do minimum 18 lat w odniesieniu do wnioskowanego leku (zgodnie z jego rejestracją), podczas gdy dla pozostałych leków minimalny wiek wynosi 12 lat. W nadesłanych uwagach eksperci nie wskazali w większości żadnych uwag do zapisów uzgodnionej propozycji programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Ponadto, dwóch ekspertów klinicznych zaznaczyło, że biorąc pod uwagę podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa leku Plegridy w porównaniu z innymi lekami stosowanymi

aktualnie w ramach przedmiotowego PL, powinien on zostać objęty refundacją i stanowić alternatywną terapię w I linii leczenia RRMS.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną odnoszącą się bezpośrednio do zastosowania produktu leczniczego Plegridy w leczeniu stwardnienia rozlanego (AWMF 2014), w której terapia peginterferonem beta-1a wymieniana jest jako jedna z opcji leczenia lekkiej lub umiarkowanej formy RRMS. Wyszukiwanie obejmujące strony internetowe instytucji i organizacji zajmujących się leczeniem stwardnienia rozlanego przeprowadzono dnia 28.04.2015 r.

Zidentyfikowano również 2 rekomendacji refundacyjnych (PBAC 2014 i SMC 2014). Były to rekomendacje pozytywne.

Opinie ekspertów klinicznych

We wszystkich otrzymanych opiniach ekspertów klinicznych, autorzy stwierdzają, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej technologii są porównywalne z innymi lekami dostępnymi w ramach przedmiotowego PL, a w szczególności z interferonami beta-1a (Plegridy jest ich pegylowaną formą). Zwracają również uwagę na fakt, iż Plegridy podawane jest rzadziej niż IFNB, co wpływa pozytywnie na komfort pacjenta, a także na lepsze przestrzeganie prawidłowego schematu leczenia. Jednakże [REDACTED] wyraża wątpliwości odnośnie słuszności refundacji wnioskowanej technologii, w przypadku wysokiego kosztu terapii w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem, przy przewadze wynikającej jedynie z redukcji częstości przyjmowania dawek.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Problem Zdrowotny**
- Diagnoza - wstęp do stwardnienia rozlanego (SM) 2008**
K. Selmaj „Stwardnienie rozlane”
Kurtzke 1983
Loma 2011
Losy 2013
Pierzchała 2009
Potemkowski 2009
Pugliatti 2006
Selmaj 2005
Szczeklik 2014
Walczak 2008
- MS Multiple Sclerosis Society, *Diagnoza – wstęp do stwardnienia rozlanego* wyd. drugie, sierpień 2008
http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Core%20pubs/Just_Diagnosed_Polish_0808_-_web.025a581e.pdf
(data dostępu 24.04.2015 r.)
- K. Selmaj “Stwardnienie rozlane” Termedia 2006
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444.
- Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:409-416.
- Stwardnienie rozlane pod red. J. Losy. Czelej 2013
- Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozlanego; *Wiadomości lekarskie*, 2009, LXII, 1; 37-41;
- Potemkowski A. Stwardnienie rozlane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktualn Neurol* 2009; 9(2): 91-97.
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 Jul;13(7):700-22.
- Leczenie przyczynowe stwardnienia rozlanego. *Polski Przegląd Neurologiczny*. Tom 1, Nr 3 (2005)
- Szczeklik A., Gajewski P. *Choroby wewnętrzne*. Stan wiedzy na rok 2013
- Skale kliniczne oceny niesprawności – znaczenie praktyczne. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008, tom 4, supl. A
- Rekomendacje kliniczne**
- PTN 2012**
Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozlanym, Tom 8, nr 2 (2012) <http://czasopisma.wiamedica.pl/ppn/article/view/19865/15568> (dostęp 28.04.2015 r.)
- MSTCG 2006, 2008**
Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations EMSP - European SM Platform.
DGN Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose
http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_31_2012_diagnose_und_therapie_der_multiplen_sklerose.pdf (dostęp 28.04.2015 r.)
- AWMF 2014**
National Institute for Health and Care Excellence, Managing multiple Sclerosis <http://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/managing-multiple-sclerosis.xml&content=view-node%3Anodes-disease-modifying-therapies> (dostęp 28.04.2015 r.)
- NICE 2015**
Association of British Neurologists’ guidelines for prescribing in multiple sclerosis Revised (2009)
http://www.mstrust.org.uk/competencies/downloads/abn_ms_guidelines_2009_final.pdf (dostęp 28.04.2015 r.)
- ABN 2009**
Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose
www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2010/sygdomsmodificerende_behandling_af_multipel_sklerose.htm (dostęp 28.04.2015 r.)
- IRF 2010**
Multiple sclerosis. Diagnosis, management and prognosis
<http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2011/December/201112tsang.pdf> (dostęp 28.04.2015 r.)
- RACGP 2011**
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Therapeutic Review. Recommendations for Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. October 2013, Volume 1, Issue 2C.
- CADTH 2013**
Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the SM Council for Clinical Practice Guidelines. 2011.
- AAN 2011**
NHS England, Clinical Commissioning Policy: Disease Modifying Therapies for Patients with Multiple Sclerosis (MS), 2014.
- NHS 2014**
- Analiza kliniczna**
- Calabresi 2014**
Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014; 13(7): 657-665
- Kieseier 2014**
Kieseier BC, Scott T, Newsome S et al. Peginterferon Beta-1a May Improve Recovery Following Relapses: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2014. 17.1.002
- Kieseier 2014**
Kieseier BC, Scott T, Newsome S et al. Peginterferon Beta-1a May Improve Recovery Following Relapses: Data from the Pivotal Phase 3 ADVANCE Study in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2014. S4.003
- Newsome 2014**
Newsome SD, Scott TF, Kieseier BC et al. Peginterferon beta-1a may improve recovery following relapses in the ADVANCE relapsing-remitting multiple sclerosis study. *American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS)*. *Int J MS Care*. 2014; 61-62, DX58
- Kieseier 2014**
Kieseier BC, Scott T, Newsome S et al. Peginterferon beta-1a may improve recovery following relapses: post-hoc analyses of the pivotal phase 3 ADVANCE study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*. *EFNS Eur J Neurol*. 2014; 21 (Suppl. 1): 463, PP1240
- Kieseier 2014**
Kieseier B, Arnold D, Balcer L et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult. Scler*. 2014, Nov 28: 1–11
- Arnold 2014**
Arnold D, Kieseier B, Sheikh S et al. Peginterferon Beta-1a Significantly Increases the Proportion of Patients with Freedom from Measured Disease Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Findings from the ADVANCE Study. *American Academy of Neurology (AAN)*. 2014. S4.007
- Kitner 2014**
Kitner E, Guo S, Altincatal A et al. Peginterferon beta-1a treatment reduces the impact of multiple sclerosis relapse and disability progression on health-related quality of life: results from the ADVANCE trial. P4.177. 66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. April 26 – May 3, 2014. Philadelphia, PA, USA
- White 2013**
White J. Immunogenicity with peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from the pivotal phase 3 ADVANCE study. *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*. 2013
- NMA 2014**
An update to SR & MTC of injectable DMTs in relapsing multiple sclerosis. Version 1.0. Report May 2014
- EMA 2006**
EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003485.pdf
- Kremenutzky 2015**
Kremenutzky M., Liu C., Cui Y et al. Long-Term Safety and Tolerability of Peginterferon Beta-1a: Interim Analysis From ATTAIN, a Phase 3 Extension Study, *American Academy of Neurology 67th Annual Meeting*, April 21, 2015, S4.002
- Hu 2015**
Hu X., Seddighzadeh A., Stecher S. et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Peginterferon Beta-1a in Subjects with Normal or Impaired Renal Function, *The Journal of Clinical Pharmacology* 2015, 55(2) 179–188
- Kieseier 2015**
Kieseier BC, Arnold DL, Newsome SD et al., In Relapsing Multiple Sclerosis, Peginterferon Beta-1a Reduces MRI Lesions

	Following Relapses, 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology April 18–25, 2015 Washington DC, poster P7.256
Arnold 2015	Arnold DL You X., Shang S. et al., Long-Term Efficacy in MRI and No Evidence of Disease Activity Outcomes in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Peginterferon Beta-1a, 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology April 18–25, 2015 Washington DC, poster P7.266
	Analiza ekonomiczna
Patzold U 1982	Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 SM patients from 1976-1980. Acta Neurol Scand. 1982 Apr;65(4):248-66.
Gani R, 2008	Gani R., Giovannoni G., Bates D. i in., Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK, Pharmacoeconomics. 2008;26(7):617-27
Pokorski, 1997	Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. J Insur Med. 1997;29(2):101-6
AOTM i SchARR, 2007	Agencja Oceny Technologii Medycznych (we współpracy z School of Health and Related Research – SchARR, Uniwersytet w Sheffield), Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce, Warszawa 2007.
Orme M, 2007	Orme M. The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK, Value in Health 2007, 10(1), 54-60.
	Analiza wpływu na budżet
AWA dla Avonex	Analiza weryfikacyjna AOTM wniosku refundacyjnego dla Avonex. Raport nr AOTM-OT-4351-4/2014. Kwiecień 2014. www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AWA/45_AWA_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_%202014_04_24.pdf (dostęp 23.04.2015 r.)
AWA dla Copaxone	Analiza weryfikacyjna AOTM wniosku refundacyjnego dla Copaxone. Raport nr AOTM-OT-4351-5/2014. Kwiecień 2014. www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/046/AWA/046_%20AWA_OT_4351_5_Copaxone_SM_powyzej_60_mies_2014_04_25.pdf (dostęp 23.04.2015 r.)
AWA dla przedłużenia terapii w programie do 5 lat	Analizy weryfikacyjne AOTM wniosków refundacyjnych dotyczących przedłużenia terapii w programie do 5 lat. Raport nr AOTM-OT-431-9/2011, AOTM-OT-430-7/2011. Wrzesień 2011. www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozlane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf (dostęp 23.04.2015 r.)
AWA dla Tecfidera	Analiza weryfikacyjna AOTM wniosku refundacyjnego dla Tecfidera. Raport nr AOTM-OT-4351-30/2014, 20 listopad 2014. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_fumaran_dimetylu_2014_11_20.pdf (dostęp 23.04.2015 r.)
AWA dla Tysabri	Analiza weryfikacyjna AOTM wniosku refundacyjnego dla Tysabri®. Raport nr AOTM-OT-4351-24/2012. Grudzień 2012. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/104/AWA/104_AWA_12_OT_4351_24_TYSABRI_2012.12.27.pdf (dostęp 23.04.2015 r.)
Brola 2013	Brola W, Fudala M, Flaga S. i wsp. O potrzebie stworzenia polskiego rejestru chorych na stwardnienie rozlane. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2013; 47(5): 484–492.
Kulakowska 2010	Kulakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. Neurol Neurochir Pol. 2010 Sep-Oct;44(5):443-52.
MSIF 2013	MSIF, Multiple Sclerosis International Federation, http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/ (dostęp 23.04.2015 r.)
Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozlanym na lata 2006-2008	Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozlanym na lata 2006 – 2008. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/83a1acznik_r_22.pdf (dostęp 23.04.2015 r.)
NFZ paź 2012 – gru 2014	Komunikaty obejmujące okres od października 2012 r. do grudnia 2014 r., rozpoczynając od: Komunikat DGL NFZ z 30.1.2013 r. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do października 2012 r., kończąc na: Komunikat DGL NFZ z 26.03.2015. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.
Pierzchała 2014	Pierzchała K, Adamczyk-Sowa M, Dobrakowski P, Kubicka-Baczyk K, Niedziela N, Sowa P. Demographic characteristics of MS patients in Poland's upper Silesia region. Int J Neurosci. 2014 Jul 11. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3109/00207454.2014.937002.
Pismo do Prezesa NFZ	NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia, Pismo: NFZ/CF/DOL/2013/073/0191/W/16221/AKW z dnia 18.06.2013 r.
Potemkowski 2001	Potemkowski A. An epidemiologic survey of multiple sclerosis in the Szczecin province in Poland. Przegl Epidemiol. 2001;55(3):331-41.
Potemkowski 2009	Potemkowski A. Stwardnienie rozlane w świetle i w Polsce – ocena epidemiologiczna. Aktualn Neurol 2009; 9(2): 91-97. „SM w liczbach”. Informacje na temat epidemiologii stwardnienia rozlanego w Polsce przedstawione na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego. www.ptsr.org.pl/pl/stwardnienie_rozlane.sm_w_liczbach_107.asp (dostęp 23.04.2015 r.)
PTSR	
Pugliatti 2006	Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006 Jul;13(7):700-22.
Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej z 2014 r	GUS, Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2014 http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczny-rzeczypospolitej-polskiej-2014_2_9.html (dostęp 29.04.2015 r.)
Zawada 2013	Zawada K, Szporak K, Kurczewska U. i wsp. Wybrane problemy leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce. Farmacja Polska 2013; 69(1): 69–76.
Kalkulacja liczby pacjentów Wnioskodawcy	Biogen Idec. UZUPEŁNIENIE OPISU ZAŁOŻEŃ I ŹRÓDEŁ PROGNOZY MARKETINGOWEJ DOSTARCZONEJ PRZEZ PRODUCENTA. <i>Data on file.</i>
	Rekomendacje refundacyjne
PBAC 2014	Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac_mee_ings/psd/2014-11/files/peginterferon-beta-1a-psd-11-2014.docx (data dostępu: 14.05.2015 r.)
SMC 2014	Scottish Medicines Consortium peginterferon 63, 94 and 125 microgram solution for injection in pre-filled syringe (Plegridy®) SMC No. (1018/14) Biogen Idec Ltd. 05 December 2014 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advices/peginterferon_beta_1a_Plegridy_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf (data dostępu: 12.05.2015)
	Analiza racjonalizacyjna
Komunikaty NFZ US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020	Komunikaty Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące kwot refundacji, www.nfz.gov.pl (maj 2015 r.). US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020 (dostęp 11.05.2015 r.)

14. Załączniki

Załącznik 1 - ██████████, „Plegridy® (peginterferon beta-1a) w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego” – Analiza Problemu Decyzyjnego (APD), Centrum HTA, Kraków, listopad 2014;

Załącznik 2 - ██████████, „Plegridy® (peginterferon beta-1a) stosowany w I linii leczenia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do interferonu beta-1a, interferonu beta-1b, octanu glatirameru” - Analiza Kliniczna (AK) – Przegląd Systematyczny Badań, Centrum HTA, Kraków, kwiecień 2015;

Załącznik 3 - ██████████, „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy wspólnej i z perspektywy społecznej stosowania produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego w warunkach polskich” – Analiza Ekonomiczna, Centrum HTA, Kraków, marzec 2015;

Załącznik 4 - ██████████, „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego” – Analiza Wpływu na System Ochrony Zdrowia, Centrum HTA, Kraków, marzec 2015;

Załącznik 5 - ██████████, „Stosowanie produktu Plegridy® (peginterferon beta-1a) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego” – Analiza Racjonalizacyjna, Centrum HTA, Kraków, kwiecień 2015;