

AGENCJA OCENY  
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH  
I TARYFIKACJI

2015 -10- 23

Sekretariat Główny

Ip. z kontr. pl. ....  
Bezpieczal. ....

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr .../2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

2185

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	AOTMiT-OT-4351-38/2015
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375, we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”.

*Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.*

*Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

Prof. dr hab. Jacek Losy, kierownik Zakładu Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu .....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją leku Betaferon (interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375, we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
-dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
Dla leku Betaferon (interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampulkostrzykawek, kod EAN 5909990619375, we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
  - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
  - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
  - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Umowa z firmą Bayer Sp. z o.o. na dostarczenie analizy populacji pacjentów w postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego.

.....  
.....  
.....  
.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKJ** 22.10.2015

Kierownik  
Zakładu Neuroimmunologii Klinicznej  
*Prof. dr hab. med. Jacek Łaszy*

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna	<p>Po okresie rzutów i remisji stwardnienie rozsiane przechodzi w fazę wtórnie przewlekłe postępującą. Lekami zatwierdzonymi do leczenia choroby w tej fazie w Europie oraz USA są obecnie interferon beta 1b oraz mitoksantron. Nastąpiło to w oparciu o przeprowadzone badania kliniczne.</p> <p>Badanie <i>European Study Group on Interferon Beta 1B In SPMS, Kappos i wsp. 1998</i> objęło <b>718 pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM</b> (360 leczonych interferonem beta 1b, 358 stanowiło grupę kontrolną, 3 letni okres badania). Badanie wykazało redukcję proporcji pacjentów z potwierdzoną 3 miesięczną progresją niewydolności ruchowej (38.9% w grupie leczonej interferonem beta 1b w stosunku do 49.7% w grupie placebo). Ponadto u pacjentów leczonych interferonem beta 1b obserwowano zmniejszenie aktywności choroby, zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby o 30%) oraz 5% redukcję objętości ognisk T2 (wzrost o 8% w grupie placebo) oraz 65% redukcję nowych aktywnych ognisk (ulegających wzmocnieniu gadolinowemu) w okresie do 6 miesięcy i 78% redukcję w okresie 19-24 miesięcy w stosunku do grupy placebo.</p> <p>Kolejne badanie (North American Study Group on interferon beta 1b In Secondary Progressive MS, Panitch i wsp. 2004), będące badaniem wieloośrodkowym, randomizowanym i kontrolowanym placebo u <b>939 pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM</b> nie wykazało wpływu interferonu beta 1b na czas potwierdzonej 6 miesięcznej progresji niewydolności ruchowej, choć potwierdziło wpływ leku w tej grupie pacjentów na zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby o 36% oraz redukcję liczby nowych aktywnych ognisk w badaniu NMR (71% redukcja). Różnice wyników między badaniem europejskim i amerykańskim wynikają z większej aktywności choroby (wskaźnik rzutów, aktywność w NMR) w fazie postępującej choroby w badaniu europejskim. Łączna analiza obu badań (Interferon beta 1b in Secondary Progressive MS, Kappos i wsp. 2004) potwierdziła korzystny wpływ interferonu beta 1b na redukcję potwierdzonej 6 miesięcznej progresji niewydolności ruchowej (zmniejszenie ryzyka o 20%).</p> <p>W obydwu badaniach w grupach pacjentów z co najmniej jednym rzutem w okresie 2 lat przed rozpoczęciem leczenia i progresją EDSS &gt; 1 w okresie 24 miesięcy przed rozpoczęciem terapii odnotowano redukcję ryzyka progresji niewydolności ruchowej rzędu 30-40%. Na podstawie powyższych wyników badań w leczeniu SPSM z rzutami rekomendowany jest IFN-beta1b podawany podskórnie w dawce 250 µg co drugi dzień.</p> <p>Randomizowane badanie kliniczne MIMS analizowało skuteczność mitoksantronu w leczeniu SPSM (Hartung i wsp. 2002).</p> <p>Badanie przeprowadzono u <b>194 pacjentów z postacią rzutowo-postępującą oraz wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego</b>, Mitoksantron w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> podawanej dożylnie co 3 miesiące w okresie 2 lat wywierał w porównaniu z grupą placebo korzystny wpływ na stopień niewydolności ruchowej a także czas do potwierdzonej 3 i 6 miesięcznej progresji niewydolności ruchowej. Dodatkowo mitoksantron powodował zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby (0.42 vs. 1.15) oraz zmniejszenie u leczonych pacjentów aktywności w badaniu NMR (</p>

	<p>zmniejszenie liczby ognisk ulegających wzmocnieniu po kontraście oraz liczby ognisk T2). Wyniki badań z mitoksantronem nie pozwalają na stwierdzenie, że przynosi on efekty kliniczne w postaci wtórnie przewlekłe postępującej bez nakładających się rzutów choroby. Proporcja pacjentów z progresją była ponadto niska. Nie dokonano także oddzielnej statystyki dla pacjentów tylko z postacią wtórnie przewlekłe postępującą (Comi i wsp. 2013). Stosowanie mitoksantronu jest mocno ograniczone z uwagi na jego toksyczność i udowodnione możliwe poważne objawy uboczne takie jak kardiotoxyczność (zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca oraz zwiększenie ryzyka zastoinowej niewydolności serca), a także ryzyko rozwoju nowotworów układu chłonnego. W praktyce klinicznej należy stosować lek o udowodnionej skuteczności i możliwie najmniejszych objawach ubocznych.</p> <p><u>Interferon beta 1b charakteryzuje się w mojej opinii lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z mitoksantronem, stąd powinien być stosowany w pierwszej kolejności, a następnie przy ewentualnym braku efektów zastępowany mitoksantronem.</u></p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Brak	Brak

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Brak	Brak

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Brak	Brak

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
Brak	Brak

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.