



Rekomendacja nr 172/2014

z dnia 21 lipca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, w ramach istniejącej grupy limitowej 1024.5, *Interferonum beta 1b*, w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”, ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy.

Uzasadnienie rekomendacji

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 rozsianego.

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 (ang. *Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, RRMS), zaś dotychczas obowiązujące administracyjne ograniczenia czasowe nie mają uzasadnienia klinicznego.

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.

Prezes zwraca uwagę, że

[redacted], dlatego też Prezes popiera wniosek Rady Przejrzystości w zakresie konieczności przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka, zapewniającego efektywność kosztową terapii.



Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml, kod EAN 5909990650996, dla którego podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANE]. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

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

Częstość występowania MS 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 MS 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 z rzutowo-remisyjną postacią MS nie jest znana. Od 2,7 do 5% przypadków MS rozpoczyna się w wieku rozwojowym.

Dziecięca i młodzieńcza postać MS, ze względu na perspektywę wieloletniego przebiegu schorzenia, budzi szczególne zainteresowanie zwłaszcza w kontekście możliwości leczenia immunomodulacyjnego. Określenie „pediatryczna forma stwardnienia rozsianego” odnosi się do dzieci i młodzieży pomiędzy 11. a 18. rokiem życia i łączy dotychczas używane terminy stwardnienia rozsianego o wczesnym początku oraz dziecięcej formy MS. U znacznej większości pacjentów pediatrycznych choroba ma przebieg nawracająco-zwalniający (ang. *relapsing-remitting*, RR).

Leczenie farmakologiczne MS 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Interferon beta-1b (IFNB-1b), substancja czynna produktu leczniczego Extavia, wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność IFNB-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się IFNB-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b.

Wskazania zarejestrowane dla leku Extavia obejmują leczenie:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie poprzez dożylną podanie kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego;
- pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby;

- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku dotyczy finansowania produktu leczniczego Extavia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)” w wydłużonym okresie, tj. powyżej 60 mies. terapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące terapii rzutowo-remisyjnej postaci MS, jako I linię leczenia zalecają stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, tj.: interferonu beta-1a (IFNB-1a), interferonu beta-1b (IFNB-1b) lub octanu glatirameru (ang. *glatiramer acetat*, GA). Odnalezione wytyczne nie wskazują jednak konkretnego leku, który powinien być zastosowany w pierwszej kolejności. Według najnowszych wytycznych wyżej wymienione terapie mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub interferonem beta (IFNB)). W żadnej z rekomendacji nie zdefiniowano maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia, natomiast podano w nich, iż leczenie preparatami immunomodulującymi powinno trwać tak długo, jak długo stosowana terapia jest skuteczna i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Podobnie w opinii ekspertów, zarówno IFNB jak i GA, należą do standardu postępowania w RRMS.

Należy zauważyć, iż w chwili złożenia wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Extavia, żadna z technologii alternatywnych nie była refundowana ze środków publicznych w terapii RRMS powyżej 60 mies. Późniejsze zniesienie administracyjnego ograniczenia leczenia w programie jest skutkiem pozytywnie zakończonego procesu ubiegania się o zmianę zapisów programu lekowego, o którą wnioskowali przedstawiciele podmiotów odpowiedzialnych. Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)” możliwe jest finansowanie ze środków publicznych dłuższej niż 60 mies. terapii interferonem beta-1a (produkt leczniczy Avonex), interferonem beta-1b (produkt leczniczy Betaferon), jak i octanem glatirameru (produkt leczniczy Copaxone).

Skuteczność kliniczna

Do analizy weryfikacyjnej Agencji włączono badania oceniające skuteczność długoterminowej terapii IFNB-1b s.c. w dawce 250 µg (badania obserwacyjne Bencsik 2006, Patti 2006, LTF (publikacja Ebers 2010) oraz badanie RCT Knobler 1993) względem braku leczenia modyfikującego przebieg choroby po uprzedniej długotrwałej skutecznej terapii (badanie obserwacyjne Siger 2011).

Wyniki analizy przedstawiono w podziale na oceniane punkty końcowe, takie jak: ocena niepełnosprawności ruchowej w rozszerzonej skali niepełnosprawności ruchowej EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*), progresja choroby do wtórnie-postępującej postaci stwardnienia rozsianego (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*), roczna częstości rzutów choroby, jak również zmiany w obrazie MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, ang. *magnetic resonance imaging*),

Dodatkowo, jako uzupełnienie analizy skuteczności, przedstawiono wyniki badania Trojano 2007, w którym jedynie 180 (16,3%) uczestników otrzymywało IFNB-1b w dawce 250 µg, w związku z czym wyniki tego badania stanowią jedynie.

Niepełnosprawność ruchowa według średniej zmiany wyniku w skali EDSS

We wszystkich 4 badaniach: Bencsik 2006, Patti 2006, LTF – publikacji Ebers 2010 oraz Siger 2011, zaobserwowano wzrost stopnia niepełnosprawności, określonego jako zwiększenie się wyniku w skali EDSS względem wartości początkowej o kolejno: MD (SD): 0,44 (0,91), 0,97 (1,47), mediana zmiany 2,5 oraz MD (SD): 1,45 (2,41). W dwóch badaniach (Bencsik 2006 oraz Siger 2011) stwierdzona zmiana średniego wyniku w skali EDSS w odniesieniu do wartości początkowej była znamienne statystycznie [MD (SD) wynosiła kolejno: 0,44 (0,91), $p=0,016$ oraz 1,45 (2,41), $p=0,0003$]. Zestawiając zmiany średnich wyników w skali EDSS, otrzymane w poszczególnych badaniach, można zauważyć, iż w badaniach, w których dłużej stosowano IFNB-1b (Bencsik 2006, Patti 2006 oraz LTF – publikacji Ebers 2010) nastąpił mniejszy wzrost stopnia niepełnosprawności niż w badaniu Siger 2011, w którym IFNB podawano przez ok. 2 lata.

Pogorszenie/stabilizacja stanu chorego, ocenione w skali EDSS

W badaniu Patti 2006, w czasie prowadzenia 6-letniej obserwacji, u ok. 46% chorych nastąpiło pogorszenie się niepełnosprawności, określone jako co najmniej 1 pkt. zwiększenie się wyniku w skali EDSS, zaś stabilizację lub poprawę wyniku w skali EDSS wykazano u 54,19% chorych. Natomiast w badaniu Siger 2011, w czasie 34 mies. po zakończeniu ok. 2-letniej terapii IFNB, u ok. 65% chorych zaobserwowano zwiększenie się stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, zaś u pozostałych pacjentów stwierdzono stabilizację wyniku w skali EDSS.

Progresja do wtórnie postępującej postaci MS (ang. Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SPMS)

W badaniu Patti 2006, w którym chorzy otrzymywali leczenie przez 6 lat odsetek chorych, u których wystąpiła progresja do SPMS wyniósł 31,5%, zaś w badaniu LTF w grupie pacjentów, którym podawano IFNB-1b w dawce 250 µg przez ok. 8,9 lat (mediana czasu trwania terapii), odsetek ten wyniósł 43,8%. Należy jednakże zauważyć, iż mediana czasu od wystąpienia objawów choroby do chwili jej progresji do SPMS wynosiła ok. 17 lat. Natomiast w badaniu Siger 2011 w okresie maksymalnie 36 mies. po zakończeniu terapii wnioskowanym IFNB, trwającej średnio 25 mies., progresję MS do postaci wtórnie postępującej zaobserwowano jedynie u 2 (4,7%) chorych.

Roczna częstość rzutów

W 4 badaniach, w których IFNB-1b w dawce 250 µg był podawany przez co najmniej 6 lat (w badaniach Bencsik 2006 i Patti 2006 przez 6 lat, w badaniu Knobler 1993 przez ponad 6 lat, zaś w publikacji Ebers 2010 przez 8,9 lat – mediana czasu leczenia), wykazano redukcję rocznej częstości rzutów w czasie terapii. W dwóch badaniach różnica pomiędzy wartością końcową a początkową osiągnęła znamienność statystyczną (w badaniu Bencsik 2006 MD= -1,04, p<0,001, zaś w badaniu Patti 2006 MD=-0,90, p<0,0001). Natomiast w badaniu Siger 2011, w którym chorzy otrzymywali IFNB przez średnio 25 mies. (w tym jedynie 11 (25,6%) chorych otrzymywało IFNB-1b s.c.), po 34 mies. od zaprzestania terapii zaobserwowano wzrost rocznej częstości rzutów, względem wartości uzyskanej w czasie trwania terapii [MD (SD)=0,26 (0,52)]. Wykazana różnica pomiędzy wartością końcową a początkową jest istotna statystycznie (p=0,002).

Zmiany w obrazie MRI

Jedynie w badaniu Patti 2006 podano wyniki odnoszące się do zmiany obciążeń ogniskami MS, stwierdzonej w rezonansie magnetycznym. Wykazano w nim, iż niezależnie od metody obrazowania (zarówno w obrazach T1-zależnych po wzmocnieniu gadolinem jak i obrazach T2-zależnych) po 6-ciu latach terapii stwierdzono wzrost obciążenia ogniskami MS (odpowiednio o 0,6 i 2,3 w porównaniu do wartości początkowej).

Dodatkowa analiza skuteczności, przeprowadzona na podstawie badania Trojano 2007

W badaniu Trojano 2007 wykazano, iż w grupie chorych przyjmujących długookresową terapię IFNB (N=1 103) względem grupy pacjentów nie otrzymujących powyższego leczenia (N=401) znacznie rzadziej następowała progresja do postaci wtórnie postępującej MS [HR=0,38 (95%CI: 0,24-0,58), p<0,0001], zaś różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Ponadto zaobserwowano również, iż u chorych, leczonych IFNB, czas do osiągnięcia 4 lub 6 punktów w skali EDSS (liczony od czasu pierwszej wizyty) jest dłuższy względem wyniku uzyskanego, u pacjentów z grupy kontrolnej. Różnice pomiędzy badanymi grupami dla obu powyższych punktów końcowych osiągnęły znamienność statystyczną [dla EDSS 4: HR= 0,70 (95%CI: 0,53-0,94), p=0,0174, a dla EDSS 6: HR=0,60 (95%CI: 0,38-0,95), p=0,0304].

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące długookresowej oceny bezpieczeństwa stosowania IFNB-1b powyżej 5 lat pochodzące z badań LTF (Reder 2010), Patti 2006 oraz Fernandez 2012.

W badaniu LTF (Rader 2010) przyjmowanie IFNB-1b w ciągu ostatnich 2 lat 16-letniego okresu obserwacji wiązało się występowaniem typowych dla IFNB zdarzeń niepożądanych, takich jak: objawy grypopodobne (31,9%), gorączka (21,7%), ból głowy (27,5%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia – obrzęk, zaczerwienienie, ból (81,2%), złe samopoczucie (23,2%), ból mięśni (21,7%) oraz podwyższony poziom transaminaz (10,1%). Nie zaobserwowano martwicy skóry. Wśród 28 chorych, którzy przez co najmniej 80% 16-letniego okresu obserwacji otrzymywało IFNB-1b, w zarejestrowanej dawce (250 µg), częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska. Dodatkowo, na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D, oceniono częstość występowania depresji na 42,0% (depresja definiowana jako co najmniej umiarkowane odczuwanie przez chorego lęku lub depresji).

Zgodnie z wynikami badania Patti 2006 długoterminowe leczenie IFNB-1b było dobrze tolerowane podczas 6-letniego okresu obserwacji, przy czym 4 chorych, z grupy leczonej IFNB-1b, zakończyło wcześniej udział w badaniu ze względu na duże nasilenie reakcji w miejscu wstrzyknięcia (2 pacjentów) oraz znaczącego podwyższenia się poziomu aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej (2 chorych). W obu badanych grupach łącznie (IFNB-1a oraz IFNB-1b) najczęściej obserwowano: objawy grypopodobne, gorączkę, ból głowy (istotnie częściej w ramieniu IFNB-1a), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (istotnie częściej w ramieniu IFNB-1b), zmęczenie, ból mięśni, zwiększoną spastyczność oraz depresję.

W badaniu Fernandez 2012 u większości chorych odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w trakcie trwania badania (75,6%). W podgrupie chorych, stosujących się do zaleceń terapeutycznych, odnotowano ogółem zdarzenia niepożądane, takie jak: ból w miejscu podania (51,2%), zaczerwienienie w miejscu podania (51,2%), ból głowy (36,6%), dreszcze (32,9%), stan zapalny w miejscu podania (31,7%), ból mięśni (26,8%) oraz gorączka (22%).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Extavia, najczęściej na początku leczenia obserwowano zespół objawów grypopodobnych (gorączka, dreszcze, bóle stawów, złe samopoczucie, pocenie się, ból głowy, bóle mięśniowe) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zaczerwienienie, obrzęk, przebarwienie, stan zapalny, ból, nadwrażliwość, martwica i reakcje nieswoiste wiązały się w istotnym stopniu z leczeniem produktem leczniczym Extavia w dawce 250 µg. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego Extavia do obrotu były: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, stan splątania, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, pokrzywka, świąd, łysienie oraz krwotok miesięczkowy.

Odnaleziono dokument FDA z 2012 r. (*Highlights of Prescribing Information*), w którym dodatkowo wskazano, iż stosowanie produktu leczniczego Extavia wiąże się z depresją, leukopenią, wzrostem poziomu enzymów wątrobowych, osłabieniem, wzmożonym napięciem mięśni, miastenią oraz ryzykiem powstawania immunogenności. Odnotowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby. Rekomenduje się wykonywanie testów czynnościowych tarczycy co 6 mies. u chorych z dysfunkcjami wątroby w wywiadzie oraz w przypadku specjalnych wskazań klinicznych. Stosowanie IFNB-1b podczas ciąży powinno być dozwolone warunkowo. W przypadku kobiet karmiących piersią zaleca się

przerwanie karmienia lub stosowania leku. Nie określono profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności IFNB-1b u dzieci oraz u osób powyżej 65. roku życia.

Dodatkowo odnaleziono dokument opublikowany na stronie EMA w 2014 r., w którym zamieszczono informacje na temat zespołu nerczycowego oraz stwardnienia kłębuszków nerkowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Z dniem 1 lipca br. Minister Zdrowia Obwieszczeniem z dnia 24 czerwca 2014 r. wprowadził możliwość wydłużonej terapii RRMS powyżej 60 miesięcy przy zastosowaniu preparatów Avonex (IFNB-1a i.m.), Betaferon (IFNB-1b s.c.) oraz Copaxone (octan glatirameru) w ramach już istniejącego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) związanych z finansowaniem leków immunomodulujących, w szczególności interferonu beta-1b (produktu leczniczego Extavia), w programie leczenia stwardnienia rozsianego w przypadku całkowitego zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania leczenia w tym programie.

Oceniana technologia medyczna jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹ W uzgodnionym projekcie PL przyjmują one brzmienie:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- a) 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
- b) 1 ciężki rzut po 6 mies. (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego, tj. powyżej 2 pkt).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Jeden z ekspertów klinicznych wskazał na brak w Polsce rejestrów zbierających wiarygodne dane, co utrudnia ocenę zapotrzebowania na terapię.

Ekspert reprezentujący organizację pacjentów wskazuje, że:

- *„niepokojące wydaje się zmniejszenie poziomu EDSS do 4,5 z 6 w obecnym programie jako kryterium wyłączające pacjentów z leczenia I rzutu. Powinno się dążyć do uniknięcia sytuacji, w której pacjent nie będzie się kwalifikował do leczenia w ramach programu I-rzutowego, jednocześnie wpadając w lukę systemową i nie uzyskując kwalifikacji do programu leczenia po niepowodzeniu terapii (leczenie II-rzutowe)”*,
- określenie „nieskuteczność leczenia” (Świadczeniobiorcy, pkt 1.4) wydaje się zbyt ogólne i wymaga doprecyzowania na przykład w sposób: *„niepełna skuteczność leczenia niespełniająca kryteriów zakwalifikowania do Programu leczenia lekami drugiego rzutu”*,
- należy rozważyć możliwość włączania również pacjentów, którzy brali wcześniej lek, jednak nie w ramach programów NFZ,
- istnieje potrzeba rozszerzenia programu o grupę pacjentów z klinicznie izolowanym zespołem CIS (ang. *clinically isolated syndrome*) oraz postaci wtórnie postępującej MS z uwagi na

rejestrację leków Extavia i Betaferon w tych wskazaniach, a także wobec braku w Polsce preparatów, które byłyby refundowane tej grupie pacjentów.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy [REDAKTOWANE], w horyzoncie czasowym równym [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, wydanych przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2013), Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN 2012), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF 2012), Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG 2006, 2008), National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2004), American Academy of Neurology (AAN 2002).

Odnalezione polskie oraz światowe rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie terapii IFNB-1b jako I linii leczenia chorych na RRMS. Nie odnaleziono w rekomendacjach informacji, które ograniczałyby czas trwania terapii IFNB, wszystkie zalecają stosowanie leczenia IFNB tak długo, jak utrzymuje się efekt terapeutyczny i nie występują działania niepożądane.

Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, IFNB (w tym Extavia) oraz octan glatirameru są lekami o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu MS, a wieloletnie obserwacje potwierdziły dość dobrą skuteczność tych leków, przy jednoczesnym braku narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne francuskiej agencji Haute Autorité de Santé (HAS), wydane w 2014 oraz 2010 roku, odnoszące się do zastosowania produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b) w leczeniu MS.

Rekomendacja HAS 2010 dotyczyła ponownej oceny zasadności refundacji preparatu Extavia w leczeniu MS. Była ona pozytywna, jednakże zwrócono w niej uwagę na fakt, iż skuteczność produktu leczniczego Extavia jest stosunkowo niewielka: częstość zaostrzeń choroby zmniejsza się o 30%, zaś progresja niepełnosprawności jest nieco wolniejsza w krótkim okresie obserwacji. Rekomendacja HAS 2014 podtrzymuje opinię z rekomendacji HAS 2010.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.05.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16752-101/KK/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych: Extavia (interferon beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml., kod EAN 5909990650996, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Extavia (interferon beta-1b) (kod EAN: 5909990650996) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 221/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku Extavia (interferon beta-1b) (kod EAN: 5909990650996) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G 35) (zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego leczenie SM ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy).
2. Raport nr AOTM-OT-4351-18/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Extavia (interferon beta-1b) we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35). Analiza weryfikacyjna.