



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Terapeutyczny Program Zdrowotny
„Leczenie stwardnienia rozsianego”
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011
AOTM-OT-430-7/2011

Warszawa, wrzesień 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED]

Ponadto w raporcie wykorzystano opracowanie przygotowane na zlecenie AOTM w ramach umowy zewnętrznej przez [REDACTED]: „Interferon beta-1a w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego” – porównanie metodyki i wyników analiz ekonomicznych i analiz wpływu na system ochrony zdrowia dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne dla preparatów Avonex[®] i Rebif[®]”.

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinie do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są wyboldowane.

Wszyscy eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

bd – brak danych

BSC (*ang. best supportive care*) – najlepsze leczenie objawowe, najlepsza terapia wspomagająca

DMDs (*ang. disease modifying drugs*) - leki immunomodulujące

EDSS (*ang. Expanded Disability Status Scale*) - rozszerzona skala niesprawności ruchowej

GA (*ang. glatiramer acet*) – octan glatirameru

i.v. – wlew dożylny

IFN - interferon

MRI (*ang. magnetic resonance imaging*) – obrazowanie rezonansem magnetycznym

MS (*ang. multiple sclerosis*) stwardnienie rozsiane

MSTCG - Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group

OG – octan glatirameru

PLB - placebo

PPMS (*ang. primary progressive MS*) – postać pierwotnie postępująca stwardnienia rozsianego

PRMS (*ang. progressive relapsing MS*) – postać pierwotnie postępująca z rzutami

RRMS (*ang. relapsing remitting MS*) - postać rzutowo remisyjna stwardnienia rozsianego

s.c. – iniekcja podskórna

SM (*lac. sclerosis multiplex*) - stwardnienie rozsiane

SPMS (*ang. secondary progressive MS*) - postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego, będąca wypadkową postaci rzutowo remisyjnej oraz pierwotnie postępującej stwardnienia rozsianego

SR – stwardnienie rozsiane

TPZ – Terapeutyczny Program Zdrowotny

AI - niewydolność ruchowa (z *ang. Ambulation Index*)

BOD - obciążenie chorobą (z *ang. burden of disease*)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny	7
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	9
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	13
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1. Interwencja	16
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	19
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane	19
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek	20
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	20
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	21
2.3.2. Komparatory	21
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	21
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	21
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	22
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	23
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	23
3. Opinie ekspertów	25
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	27
4.1. Rekomendacje kliniczne	27
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	32
5. Finansowanie ze środków publicznych	34
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	35
6. Wskazanie dowodów naukowych	37
6.1. Analiza kliniczna	37
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	37
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	40
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	40
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	40
6.1.3.1.1. Informacje z raportu	40
6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje	52
6.1.3.2. Bezpieczeństwo	53

6.1.3.2.1. Informacje z raportu	53
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	58
6.2. Analiza ekonomiczna.....	64
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej	64
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	74
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	77
6.2.3.1. Informacje z raportu	77
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	83
6.3.1. Metodologia oceny	83
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	89
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	91
6.3.3.1. Informacje z raportu	91
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	95
7. Podsumowanie	97
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	97
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	97
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	98
8. Piśmiennictwo	102
9. Załączniki	106

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 11-04-04; MZ-PLE-460-11977-1/EM/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) -

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

„Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy
- o zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji – na podstawie art. 31c Ustawy
- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]), interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]), octan glatirameru (Copaxone[®])

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie stwardnienia rozsianego

Wnioskodawca (pierwotny):

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Tabela 1

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Producent/Podmiot odpowiedzialny
Interferon beta-1a	Avonex [®]	BIOGEN IDEC, FRANCJA/Gedeon Richter Plc. SA
	Rebif [®]	SERONO EUROPE LTD/Merck Sp. z o.o.
Interferon beta-1b	Betaferon [®]	BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY
	Extavia [®]	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Octan glatirameru	Copaxone [®]	TEVA PHARMACEUTICALS LTD., IZRAEL

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

j.w.

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31.03.2011 r., pismo znak: MZ-PL-460-11977-1/EM/11.

Wniosek o przygotowanie rekomendacji w sprawach:

- 1) **usunięcia** świadczenia „Leczenia stwardnienia rozsianego” z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych,
 - 2) **zakwalifikowania** świadczenia „Leczenie stwardnienia rozsianego” do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych,
- na podstawie **art. 31e** oraz **art. 31c** ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Różnice między aktualnie obowiązującym TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” (zlecenie MZ – usunięcie świadczenia) a projektem nowego TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” (zlecenie MZ – zakwalifikowanie świadczenia) przedstawiono w Rozdz. 2.2. niniejszego raportu.

2.1. Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane, SR (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to choroba układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym, rozpoczynająca się zazwyczaj pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, przy czym obecnie rozpoznaje się ją we wszystkich grupach wiekowych. Powszechnie uważa się, że SR 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 jego następstwa,
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg choroby.

W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego wyróżnia się cztery najbardziej charakterystyczne postacie choroby. Kryterium dla tego podziału stanowi charakter występowania objawów klinicznych i przebieg narastania deficytu neurologicznego.

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. Choroba ujawnia się najczęściej w wieku 20-30 lat, ale może wystąpić również w młodszym i starszym wieku. Rozpowszechnienie geograficzne choroby wykazuje znaczne różnice. SM występuje najczęściej w krajach o klimacie umiarkowanym (Europa Północna, północne obszary USA, Kanada). 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.

Klasyfikacja kliniczna postaci SM:

1. Postać rzutowo-remisyjna (*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 (*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 (*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 (*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 rozsianego opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wieloogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

Tabela 2. Objawy występujące w przebiegu SM.

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 zmęzeniowy	50	2
podwójne widzenie	30	8
dyzartria	25	1
dysfagia	10	0

Źródło: K. Selmaj „Stwardnienie rozsiane”

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się 10-punktową rozszerzoną skalę niesprawności ruchowej (ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS), w której 0 oznacza brak objawów, a 10 – zgon spowodowany chorobą. Zakres 0-5,5 pkt – chory chodzi samodzielnie, 6,0-6,5 pkt – chory chodzi, podpierając się z jednej lub obu stron, $\geq 7,0$ pkt – chory przemieszcza się za pomocą wózka inwalidzkiego lub nie jest w stanie opuścić łóżka.

Ze względu na dużą zmienność przebiegu SM rokowanie jest trudne do określenia i często niepewne. Najlepsze jest u chorych, u których początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia następnych objawów upłynęło dużo czasu. Niepomyślnie jest natomiast rokowanie w postaci pierwotnie i wtórnie postępującej. W przypadku wystąpienia rzutu choroby poprawę udaje się uzyskać u 85% chorych wykazujących przebieg nawracająco-zwalniający i 50% w postępującej fazie choroby. Czynniki pogarszające rokowanie to: płeć męska, zachorowanie po 40 rż., wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekłe postępująca postać choroby, duża częstość rzutów w ciągu pierwszych dwóch lat choroby. Po 15 latach trwania choroby ok. 60% pacjentów porusza się samodzielnie, a prawie połowa może pracować.

Źródło: K. Selmaj, Projekt TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”, Neurologia Merritta, Szczeklik 2010

Dziecięca i młodzieńcza postać SM

Stwardnienie rozsiane (SM) w 2,7-5% przypadków rozpoczyna się w wieku rozwojowym. Dziecięca i młodzieńcza postać SM, ze względu na perspektywę wieloletniego przebiegu schorzenia, budzi szczególne zainteresowanie zwłaszcza w kontekście możliwości leczenia immunomodulacyjnego.

U znacznej większości pacjentów pediatrycznych SM ma przebieg nawracająco-zwalniający (relapsing-remitting, RR). U ponad połowy z nich w ciągu 12 miesięcy od klinicznego ujawnienia się choroby dochodzi do kolejnego rzutu. Wczesny nawrót choroby oraz częste rzuty w jej pierwszym okresie stanowią niekorzystne czynniki prognostyczne, podobnie jak w przypadku dorosłych pacjentów. Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej SM oceniana jest jako większa niż u dorosłych. Objawy rzutu u młodych chorych wydają się ustępować szybciej i w większym stopniu, być może w związku z większą plastycznością OUN, w którym nie zakończył się jeszcze proces rozwojowy. Zdaniem wielu autorów, przebieg SM o wczesnym początku jest łagodniejszy i kolejne stopnie niepełnosprawności osiągane są po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych. Jednak wieloletnie obserwacje chorych na SM o wczesnym początku wykazują, że do nieodwracalnej umiarkowanej lub znacznej niepełnosprawności dochodzi u nich w wieku wcześniejszym niż u pacjentów z początkiem choroby w 3-4 dekadzie życia.

Źródło: Pokryszko-Dragan 2010

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Wprawdzie stwardnienie rozsiane nie jest samo z siebie chorobą śmiertelną, ale prowadzi do postępującej niepełnosprawności i związanych z nią powikłań, które stanowią zagrożenie dla życia. Należą do nich:

- przewlekła niewydolność nerek związana z zaburzeniami w trzymaniu moczu (objaw SM)
- odleżyny będące konsekwencją niepełnosprawności
- zachłystowe zapalenie płuc
- samobójstwo, depresja, która jest zarówno objawem samej choroby (endogenna) jak i wynikiem postępu niepełnosprawności. Osoby chore na SM siedmiokrotnie częściej niż reszta społeczeństwa popełniają samobójstwo.

Postęp niepełnosprawności u większości chorych prowadzi do trwałego inwalidztwa i niezdolności do samodzielnej egzystencji. Tylko ok. 10 proc. chorych ma tzw. łagodną postać SM, która daje szansę na uniknięcie niepełnosprawności. Wpływ postępu stwardnienia rozsianego na jakość życia osób z SM i ich rodzin został szczegółowo opisany w raporcie: *Global Economic Impact of Multiple Sclerosis*, opublikowanym w 2010 roku przez Multiple Sclerosis International Federation.

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Opis obecnie obowiązującego TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” znajduje się w Załączniku nr 2 do zarządzenia Nr 9/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2010 roku

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4002>

Proponowane zmiany w zapisach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”:

1. Zniesieniu punktowego systemu kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie w zakresie punktacji przyznawanej za wiek świadczeniobiorcy;
2. Wydłużenia czasu leczenia w programie do 5 lat;
3. Obniżenie wieku kwalifikującego do leczenia w programie – kwalifikacja do leczenia w programie pacjentów od 12 roku życia.

Ww. zmiany zwiększają dostępność do świadczenia, gdyż rozszerzają grupę docelową.

Opis [projektu] programu:

LECZENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO (ICD-10 G 35)

Zakres świadczenia gwarantowanego

1. Kryteria kwalifikacji:

1.1 Leczenia interferonem

- 1) wiek od 12 roku życia;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej SM - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman i wsp. 2005), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym (przed i po kontraście);
- 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji;
- 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opiekę świadczeniobiorcę.

1.2 Leczenia octanem glatirameru

- 1) wiek powyżej 18 roku życia,;
- 2) rozpoznanie postaci rzutowej SM - oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman i wsp. 2005), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście
- 3) uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji;
- 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opiekę świadczeniobiorcę;
- 5) przeciwwskazania do stosowania interferonów beta.

Leczenie octanem glatirameru można rozpocząć w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań dla stosowania interferonów beta (ust. 2 pkt 1) po uprzedniej kwalifikacji do leczenia, natomiast w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji interferonów beta (ust. 2 pkt2 lub 3) - bez konieczności ponownej kwalifikacji świadczeniobiorcy.

2. Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta

- 1) pierwotne przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych przeciwwskazań):
 - a. nadwrażliwość na interferon,
 - b. współtowarzysząca inna postać choroby,
 - c. zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy powyżej normy),
 - d. zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy),
 - e. depresja nie poddająca się leczeniu,
 - f. padaczka z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu stwardnienia rozlanego,
 - g. przeciwwskazania wymienione w ulotce producenta leku;
- 2) niepowodzenie w leczeniu interferonem beta (zgodnie z pkt 5);
- 3) nietolerancja interferonów beta (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych):
 - a) ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka),
 - b) wzrost poziomu transaminaz (AspAT, ALAT powyżej 2 x GGN) lub kliniczne objawy niewydolności wątroby,
 - c) wystąpienie leukopenii (poniżej 3000), trombocytopenii, niedokrwistości,
 - d) objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka,
 - e) wystąpienie zaburzeń czynności tarczycy (bez eutyreozy),
 - f) wieloogniskowe zmiany skórne.

3. Punktowy system kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozlanego interferonem beta:

- 1) czas trwania choroby
 - 0 - 3 lat - 6 pkt
 - 3 - 6 lat - 4 pkt
 - 6 - 10 lat - 2 pkt
 - powyżej 10 lat - 1 pkt
- 2) postać choroby
 - rzutowa bez objawów ubytkowych - 5 pkt
- 3) liczba rzutów choroby w ostatnim roku
 - 3 i więcej 5 pkt
 - 1 - 2 /rok 4 pkt
 - rzadziej niż 1/rok 1 pkt
- 4) stan neurologiczny w okresie międzyrzutowym (przy rozpoczynaniu leczenia) - objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu (świadczeniobiorca samodzielnie chodzący)
 - EDSS 0-2 - 6 pkt
 - EDSS 2,5-4 - 5 pkt
 - EDSS 4,5-5 - 2 pkt
 - EDSS powyżej 5 - 1 pkt

4. Kryteria wyłączenia:

4.1 Leczenie interferonem beta:

- a) nadwrażliwość na interferon,
- b) współtowarzysząca inna postać choroby,
- c) ciąża,
- d) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy powyżej normy),
- e) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy),
- f) depresja nie poddająca się leczeniu,
- g) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu stwardnienia rozsianego
- h) przeciwwskazania wymienione w ulotce producenta leku.

4.2 Leczenie octanem glatirameru:

- a) nadwrażliwość na octan glatirameru lub mannitol,
- b) współtowarzysząca inna postać choroby,
- c) obciążenie innymi schorzeniami, które mogą zmniejszyć skuteczność takiego leczenia,
- d) ciąża.

5. Określenie czasu leczenia w programie:

Leczenie trwa do 24 miesięcy, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 60 miesięcy.

Po 12 miesiącach każdego roku trwania leczenia dokonuje się oceny skuteczności leczenia. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

1) liczba i ciężkość rzutów:

- a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 punktów lub wzrost o 2 punkty w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 punkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub
- b) 1 ciężki rzut po 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);

2) progresja choroby mimo leczenia, co oznacza pogorszenie się stanu zdrowia o co najmniej:

- a) powyżej 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5
 - b) powyżej 1 pkt EDSS, gdy EDSS od 4,0
- utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące;

3) zmiany w badaniu MRI wykonanym po każdym 12miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych 24miesiącach:

- a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),
- b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2;

4) przejście rzutowo-remisyjnej postaci SM we wtórnie postępujący SM, w skali EDSS powyżej 6 punktów.

Kryteria, które powinny być spełnione, aby przedłużyć leczenie interferonem beta lub octanem glatirameru o kolejne 12 miesięcy: (maksymalnie 60 miesięcy leczenia):

- 1) brak rzutów lub rzuty łagodne (wzrost EDSS o 0.5 pkt lub o 1 pkt w jednym do trzech układów funkcjonalnych) lub 1 rzut umiarkowany (wzrost EDSS o 1 do 2 punktów lub 2 punkty w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 punkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych lub

2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 punktu;

3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu kontrastowym MRI (nie więcej niż 1 zmiana Gd+ i/lub 2 nowe zmiany w sekwencji T2 z gadoliną).

5. Schemat dawkowania leków w programie:

1. Dawkowanie interferonu beta

- 1) interferon beta-Ib: 0,25 mg sc. co drugi dzień;
- 2) interferon beta-la: 22u.g, 44ug sc. lub 30pg im. w zależności od tolerancji raz lub 3 razy w tygodniu (dawkowanie zależy od rodzaju preparatu). Dawkowanie u dzieci i młodzieży: u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od Vi dawki należącej. Dawkę należną należy osiągnąć po miesiącu leczenia. Dawka ta wynosi połowę dawki osoby dorosłej. U dzieci i młodzieży o ciężarze ciała powyżej 30 kg należy stosować pełną dawkę dla osoby dorosłej, rozpoczynając jednak od połowy dawki i wprowadzając dawkę po miesiącu leczenia.

2. Dawkowanie octanu glatirameru

Zalecane dawkowanie wynosi 20 mg octanu glatirameru we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.

6. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu:

1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badania biochemiczne w tym oceniające funkcję nerek, wątroby, TSH;
- 2) badanie ogólne moczu;
- 3) morfologia krwi z rozmazem;
- 4) rezonans magnetyczny bez i po kontraście.

Rezonans magnetyczny powinien być wykonany w okresie kwalifikacji do programu. Jeżeli leczenie nie zostanie rozpoczęte do 30 dni od jego wykonania to badanie powinno być powtórzone tuż przed zastosowaniem pierwszej dawki leku

5) wzrokowe potencjały wywołane (WPW), jeśli wymagane podczas ustalania rozpoznania;

6) w przypadkach wątpliwych wskazane badanie białka oligoklonalnego IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym.

2. Monitorowanie leczenia

1) badania laboratoryjne, o których mowa w ust.1, przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które powinny być wykonane co 3 miesiące. U dzieci i młodzieży kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące;

3) rezonans magnetyczny - po każdym 12miesiączach leczenia bez i po kontraście.

7. Warunki realizacji świadczenia gwarantowanego:

Świadczenie jest realizowane w ośrodkach udzielających świadczeń z zakresu neurologii, zapewniających świadczeniobiorcy dostęp do niezbędnych badań oraz specjalistycznej opieki lekarskiej i pielęgniarstwa, udzielających świadczeń w trybie

1) ambulatoryjnym lub

2) jednodniowym lub

3) hospitalizacji.

Tabela 3. Uwagi ekspertów do zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Ekspert	Uwagi do zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego”
[REDACTED]	Brak uwag.
[REDACTED]	Projekt poprawia, co prawda, obecną sytuację, ograniczenie w dostępie do leków w tym ograniczenia wiekowe, ale nie spełnia w pełni oczekiwań pacjenckich i nie spełnia rekomendacji Parlamentu Europejskiego. Nadal istnieje w nim ograniczenie czasu trwania kuracji z przyczyn pozamedycznych. Zgodnie z “A Code of Good Practice on the Rights and Quality of Life of People Affected by Multiple Sclerosis” (Platform E. M.), leczenie powinno być prowadzone tak długo, jak długo pacjent nań reaguje. Zmiana w rodzaju przyjmowanego preparatu powinna następować jedynie z powodu braku reakcji pacjenta (znaczne pogorszenie funkcjonowania, pojawienie się przeciwciał).
[REDACTED]	Wyjaśnienia wymaga punkt 5 (określenie czasu leczenia). Ustęp 3 należy prawdopodobnie wykreślić: „gdy stwierdza się jedno z poniższych 24 miesiącach.”

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Cytaty z analizy klinicznej producenta preparatu Avonex (s.17-18):

Leczenie rzutu choroby

W łagodzeniu przebiegu rzutu choroby stosowane są glikokortykosteroidy. (...) w przypadku wystąpienia rzutu SM należy jak najszybciej włączyć dożylnie lub doustnie metylprednizolon w dawce 500–1000 mg (a przy podaży doustnej do 2000 mg) na dobę przez 3 do 5 dni, należy jednak unikać przedłużonego (powyżej 3 tygodni) lub zbyt częstego (częściej niż 3 razy w roku) stosowania glikokortykosteroidów. (...) . Inne stosowane steroidy to prednizon i deksametazon.

Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Do grupy leków wpływających na przebieg choroby, tj. zmniejszających częstość rzutów, zaliczamy preparaty immunosupresyjne i immunomodulujące, wpływające na jeden z zasadniczych uznanych mechanizmów patogenetycznych stwardnienia rozsianego.

Według aktualnych zaleceń w tej grupie lekami pierwszego rzutu są preparaty immunomodulujące, charakteryzujące się korzystniejszym profilem odległych działań niepożądanych w porównaniu z lekami immunosupresyjnymi. Zaliczamy do nich (...) interferon beta 1a, interferon beta 1b i octan glatirameru, oraz nowy lek immunomodulujący natalizumab. Jest on monoklonalnym przeciwciałem przeciwko podjednostce $\alpha 4$ integryny, obecnie zarejestrowanym u chorych powyżej 18 roku życia z ciężkim, szybko postępującym SM oraz u pacjentów, u których nie nastąpiła odpowiedź na pełen, właściwy cykl (zwykle przynajmniej roczny) leczenia interferonem beta. (...)

Leki modyfikujące przebieg choroby, należące do grup immunosupresyjnych (mitoksantron, metotreksat, azatiopryna), stosowane są tylko w szczególnych sytuacjach, po dokładnym rozważeniu korzyści i ryzyka dla pacjenta. Zwykle są to chorzy z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo leczenia immunomodulującego.

Leczenie objawowe

(...) W przypadku spastyczności, bez istotnego osłabienia mięśni leczenie farmakologiczne obejmuje miorelaksanty (tizanidyna), pochodne benzodiazepiny (diazepam, klonazepam, tetrazepam) oraz leki zwiotczające mięśnie (dantrolen i toksyna botulinowa). Ponadto w wybranych przypadkach bywa stosowane leczenie inwazyjne, polegające na dokanałowym podaniu leków, przecięciu korzeni przednich rdzenia kręgowego oraz chemicznej neurolizie nerwów obwodowych. W leczeniu bólu stosowane są leki przeciwpadaczkowe (...), przeciwdepresyjne (...) oraz zwiotczające mięśnie (...), natomiast w przypadku zaburzeń czynności fizjologicznych, seksualnych i zaburzeniach psychicznych terapia zależna jest od rodzaju dolegliwości. Poza metodami farmakologicznymi niezwykle istotną rolę w leczeniu SM odgrywa specjalistyczna, kompleksowa i systematycznie prowadzona rehabilitacja. (...)

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według analiz producentów preparatów: Avonex, Rebif, Betaferon, Copaxone:

Raport Betaferon

W scenariuszu istniejącym założono, że w perspektywie trzech kolejnych lat (2012-2014) liczba osobolat terapii w programie leczenia stwardnienia rozsianego będzie utrzymywała się na stałym poziomie, wynikającym z wartości kontraktów podpisanych przez NFZ w 2011 roku (3166).

W scenariuszu nowym założono dodatkowo, że wydłużenie programu od roku 2012 spowoduje wzrost liczby pacjentów w pierwszych dwóch latach nowego programu (w związku z możliwością kontynuacji leczenia powyżej obowiązujących dotychczas trzech lat) oraz ustabilizowanie wielkości populacji po roku 2013.

Tabela 4. Liczba osobolat terapii w latach 2012-214 wg scenariusz nowego.

Wariant scenariusza nowego	2012 r.	2013 r.	2014 r.
sc. podstawowy	3 660	4 231	4 231
sc. minimalny	3 608	4 111	4 111
sc. maksymalny	3 724	4 382	4 382

Raport Avonex

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane demograficzne oraz wyniki badań epidemiologicznych. W celu wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających terapię w kolejnych latach 2011-2015 wykorzystano metodę kalibracji, uwzględniając przy tym obliczenia kohortowe oraz prognozę liczby chorych opartą o dane NFZ (kontrakty na substancje czynne w programie leczenia stwardnienia rozsianego, informator o umowach NFZ). Dostępne dane sprzedażowe wskazują na wzrost zużycia interferonów beta w kolejnych latach, wobec czego przyjęto, że zapadalność w kolejnych latach jest większa o pewien stały współczynnik.

Tabela 5. Prognozowana wielkość populacji leczonej dla interferonu beta w latach 2011-2015 – podstawowy wariant analizy.

Scenariusz	Czas trwania leczenia w ramach TPZ	2011	2012	2013	2014	2015
Aktualny	24 m-ce (do 36 m-cy)	■	■	■	■	■
Prognozowany	48 m-cy (do 60 m-cy)	■	■	■	■	■

Raport Rebif

W scenariuszu nowym założono, że od początku 2012 roku obowiązywałyby nowe kryteria zakończenia leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym w TPZ, zgodnie z nowym projektem TPZ uwzględniające możliwość przedłużenia terapii do maksymalnie 5 lat. Przyjęto, że każdego roku średnio ok. 1/3 pacjentów leczonych w TPZ kończy 3 rok leczenia. Stanowią oni grupę docelową dla dodatkowego 2-letniego okresu leczenia z udziałem interferonu β . Operując rocznymi pacjentoterapiami, założono, że w stanie równowagi, ich liczba powinna być średnio o 2/3 wyższa niż w chwili obecnej przy 3-letnim okresie leczenia. Dodatkowo, z opinii ekspertów uzyskanych w badaniu ankietowym wynika, że średnio ok. 87% chorych kończących 3 rok leczenia w TPZ spełnia kryteria do przedłużenia leczenia o kolejny rok. Uwzględniając te założenia przyjęto, że w scenariuszu nowym, w pierwszym, 12-miesięcznym okresie od wdrożenia przedłużonego TPZ leczenia stwardnienia rozsianego, przewidywana liczba pacjentoterapii będzie równa prognozowanej w scenariuszu aktualnym liczbie pacjentoterapii powiększonej o 87% z 1/3 pacjentoterapii obliczonej dla roku poprzedzającego. Obliczenia dla dalszych lat wykonano analogicznie, doliczając jednakże 87% z pacjentów, którzy w poprzednich latach leczeni byli przez dodatkowy 4 i 5 rok i odejmując pacjentów, którzy w danym roku zakończyli 5 rok terapii.

Tabela 6. Oszacowanie liczby pacjento-terapii w poszczególnych wariantach scenariusza nowego.

Interferon	Wariant	2012	2013	2014
β -1a (Avonex, Rrebif)	Podstawowy	19 678	23 598	23 794
	Minimalny	19 467	23 028	22 933
	maksymalny	19 890	24 168	24 655
β -1b (Betaferon, Extavia)	Podstawowy	29 271	34 954	35 416
	Minimalny	28 629	33 482	33 492
	maksymalny	29 914	36 426	37 340

Raport Copaxone

W analizie uwzględniono jedynie nowych pacjentów włączanych do programu (nie uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w latach 2008-2010) w kolejnych latach horyzontu analizy.

Oszacowanie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach TPZ, wykorzystano odnalezione bezpośrednie dane dotyczące liczby nowych pacjentów leczonych w ramach rozważanego programu terapeutycznego w placówkach objętych kontraktem z Wielkopolskim Oddziałem Wojewódzkim NFZ. Obliczono odsetek jaki stanowią pacjenci nowo włączeni do programu terapeutycznego w 2009 roku wśród wszystkich pacjentów leczonych w tym roku w ramach programu terapeutycznego w placówkach objętych kontraktem z Wielkopolskim OW NFZ. Następnie obliczono liczbę nowo włączonych pacjentów na terenie całej Polski w 2009 roku, przemnażając łączną liczbę pacjentów objętych TPZ przez uzyskany we wcześniejszych kalkulacjach „odsetek pacjentów nowo włączonych”. Zgodnie z kryteriami włączenia do I linii leczenia w ramach TPZ mogą przystąpić pacjenci powyżej 16 roku. Aby uwzględnić jedynie pacjentów kwalifikujących się do leczenia octanem glatirameru, obliczoną liczbę nowych pacjentów skorygowano o odsetek pacjentów poniżej 18 roku życia (na podstawie danych NFZ).

Scenariuszu podstawowym analizy przyjęto, że każdego roku horyzontu czasowego do programu zostaje włączonych 276 nowych pacjentów. W wariantcie dodatkowym oszacowano liczebność populacji według proponowanych zmian w projekcie programu. W oparciu o dane epidemiologiczne oraz przyjmując, że największe szanse włączenia do programu mają chorzy, którzy nie przekroczyli 40 roku życia (6 punktów według klasyfikacji), przyjęto, że zniesienie punktacji ze względu na wiek chorego (wraz z obniżeniem progu punktowego do poziomu 15 punktów) spowoduje wzrost liczebności o 100% (w stosunku do obecnej

liczebności). Można przypuszczać, że są to wartości zawyżone (wynika to z faktu, iż obecnie w programie nie są leczeni jedynie pacjenci poniżej 40 roku życia).

Według stanowisk eksperckich:

Częstość występowania SM-u jest różna w zależności od szerokości geograficznej, waha się w granicach od 30-150/100 000. Zapadalność jest wyższa w krajach Europy północnej, niższa w Europie południowej. W Polsce wskaźniki zapadalności (57-62/100 000) oceniano w wybranych regionach województwo zachodnio-pomorskie, woj. lubelskie), brak jest wiarygodnych badań epidemiologicznych dotyczącej całej populacji, wydaje się, że wskaźniki te mogą być wyższe, rzędu 80-100/100 000 podobnie jak np.: w Niemczech. Biorąc pod uwagę rozbieżność w wysokości szacowanych wskaźników przyjmuje się, że w całym kraju **choruje ok. 30 000-40 000** osób. Ocenia się, że minimum **30% chorych z SM-em wymaga leczenia immunomodulującego**

W Polsce brak rzetelnych badań epidemiologicznych, które pozwoliłyby oszacować liczebność chorych na stwardnienie rozsiane. Na pewno względu na szerokość geograficzną (warunki epidemiologiczne) znajdujemy się w paśmie wysokiej zachorowalności. Szacuje się obecnie, że **grupa chorych liczy 40-50 tys.** osób. Około 1/3 reaguje na leczenie preparatami wskazanymi we wniosku TPZ. W krajach, w których leki tej grupy są przyjmowane przez wszystkich pacjentów, którzy zgodnie ze wskazaniami medycznymi powinni być leczeni wymienionymi preparatami, grupa leczonych wynosi: **30-40 proc. całej populacji chorych**. To w prostym rachunku daje od **13 do 16 tys. osób**, którzy powinni zostać objęci terapią.

Populacja pediatryczna

Brak danych epidemiologicznych dotyczących SM u **dzieci** w Polsce. Własne obserwacje wskazują, że roczna liczba nowych zachorowań u dzieci kwalifikujących się do leczenia w TPZ wynosi **30-50 chorych**.

Pokryszko-Dragan 2010

Obecni e rozpowszechnienie wczesnej postaci SM szacowane jest na 2,7 do 5% (według niektórych autorów aż 10,5%) całej populacji chorych [Simone 2002, Ghezzi 2002].

Wilczek 2010

Według najnowszych danych częstość występowania SM u dzieci wynosi ok. 2 do 10 /100 tys. rocznie. Analiza dużej populacji chorych na SM wykazała, że u 2-10% wszystkich pacjentów choroba rozpoczęła się przed 18 rokiem życia (r.ż.) [Simone 2002, AAN 2007]. Około 3 do 10 % przypadków rozpoczyna się w dzieciństwie i w okresie adolescencji, mniej niż 2% (0,2 – 1,6%) poniżej 10 r. ż., a u 3% przeciętnie między 8 a 14 r.ż. [Tardieu 2004].

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencja

Tabela 7. Charakterystyka technologii lekowych wchodzących w skład TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” – wg ChPL.

Subst. czynna	Interferon beta-1b		Interferon beta-1a		Octan glatirameru
	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań		proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawki
Zarejestrowane dawki	250 µg/ml		30 µg/ml	22 µg/0,5ml	20 mg/ml
Kod ATC	L03AB08 (cytokiny, interferony)		L03AB07 (leki immunostymulujące, interferony)		L03AX13 (preparaty immunomodulujące)
Mechanizm działania	<p>Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze specyficznymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy krwi oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednojądrowych krwi.</p>		<p>Wiąże się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie to zapoczątkowuje złożoną kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych, które prowadzą do ekspresji licznych indukowanych interferonem produktów i markerów genowych. Są to m.in.: MHC Klasy I, białko Mx, syntetaza 2' / 5' oligoadenylogowana, β2-mikroglobulina i neopteryna</p>	<p>Interferony (IFNs) są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenny ludzki interferon beta. Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.</p>	<p>Mechanizm(-y) działania octanu glatirameru u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie jest (nie są) w pełni wyjaśnione. Uważa się, że produkt działa poprzez modyfikację procesów odpornościowych, które obecnie uważa się za odpowiedzialne za patogenezę stwardnienia rozsianego. Badania na zwierzętach oraz na pacjentach ze stwardnieniem rozsianym wskazują na to, że po podaniu octanu glatirameru dochodzi do pobudzenia swoistych supresorowych komórek T i ich pobudzenia w tkankach obwodowych.</p>

Subst. czynna	Interferon beta-1b		Interferon beta-1a		Octan glatirameru
	Nazwa handl.	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®
Standardowe dawkowanie u dorosłych	Zalecaną dawką produktu jest 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień.		W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozsianego (SR) zalecana dawka wynosi 30 mikrogramów (1 ml roztworu) we wstrzyknięciu domięśniowym (im.) podawana raz w tygodniu. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści leczenia po zastosowaniu większej dawki (60 mikrogramów) podawanej raz w tygodniu.	Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.	Zalecane dawkowanie u dorosłych wynosi 20 mg octanu glatirameru (jedna ampułkostrzykawka), podawana we wstrzyknięciu podskórnym, raz na dobę.
Szczegółne zalecenia dotyczące dawkowania	Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień (patrz Tabela A). Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień. Dotychczas nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie.		Miejsce wstrzyknięcia domięśniowego należy zmieniać co tydzień. Lekarze mogą zalecić stosowanie igły o długości 25 mm i rozmiarze 25G u pacjentów, u których użycie takiej igły do wstrzyknięcia domięśniowego jest wskazane. Obecnie nie ustalono, jak długo pacjenci powinni być leczeni.	Nie wiadomo obecnie, jak długo należy leczyć pacjentów.	Obecnie nie jest wiadomo, jak długo pacjent powinien być leczony. Decyzję o długotrwałym stosowaniu produktu lekarz prowadzący powinien podjąć indywidualnie.

Subst. czynna	Interferon beta-1b		Interferon beta-1a		Octan glatirameru
Nazwa handl.	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
Stosowanie u dzieci	<p>Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych ani badań farmakokinetyki u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone dane z literatury sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat otrzymujących produkt w dawce 8,0 milionów j m. podskórnie co drugi dzień jest podobny do obserwowanego u dorosłych.</p> <p>Brak informacji na temat stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 12 lat i z tego względu w tej populacji nie należy go podawać.</p>		<p>Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX w grupie nastolatków w wieku od 12 do 16 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 [ChPL], ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Nie ustalono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności produktu AVONEX u dzieci poniżej 12 roku życia. Brak dostępnych danych</p>	<p>Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednakże, opublikowane dane wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat jest takie samo jak w przypadku osób dorosłych.</p> <p>Informacja dotycząca stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest bardzo ograniczona i dlatego produkt Rebif nie należy stosować w tej populacji.</p>	<p>Nie przeprowadzono żadnych prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych ani badań farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednakże ograniczone opublikowane dane sugerują, że profil bezpieczeństwa u młodzieży od 12 do 18 roku życia przyjmującej codziennie lek Copaxone 20 mg podawany podskórnie jest podobny do obserwowanego u dorosłych.</p> <p>Brak jest wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu Copaxone u dzieci poniżej 12 roku życia koniecznych do opracowania zaleceń jego stosowania. Dlatego produkt Copaxone nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów.</p>

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 8. Zagadnienia rejestracyjne technologii lekowych wchodzących w skład TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” – wg ChPL

Subst. czynna	Nazwa handl.	Zagadnienia rejestracyjne		
		Data dopuszczenia do obrotu	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Interferon beta-1b	Betaferon®	30 listopada 1995 r.	31 stycznia 2006 r.	EU/1/95/003/005 EU/1/95/003/006 EU/1/95/003/007 EU/1/95/003/008 EU/1/95/003/009 EU/1/95/003/010
	Extavia®	20 maja 2008 r.	-	EU/1/08/454/001 EU/1/08/454/002 EU/1/08/454/005 EU/1/08/454/006 EU/1/08/454/007
Interferon beta-1a	Avonex®	13 marca 1997 r.	13 marca 2007 r.	EU/1/97/033/003 EU/1/97/033/004
	Rebif®	4 maja 1998 r.	4 maja 2008 r.	EU/1/98/063/017
Octan glatirameru	Copaxone®	29 lipca 2005 r.	12 grudnia 2006 r.	11746

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 9. Wskazania zarejestrowane technologii lekowych wchodzących w skład TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” – wg ChPL

Subst. czynna	Nazwa handl.	Wskazania zarejestrowane
Interferon beta-1b	Betaferon®	Betaferon wskazany jest w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego; • pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; • pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.
	Extavia®	Produkt leczniczy Extavia wskazany jest w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony i uzasadnia leczenie poprzez dożylnie 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.
Interferon beta-1a	Avonex®	Produkt Avonex jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów ze zdiagnozowaną nawracającą postacią stwardnienia rozsianego (SR) określonego w badaniach klinicznych jako dwa lub więcej zaostrzeń choroby (nawrotów) w czasie ostatnich trzech lat bez oznak postępu choroby między nawrotami; Avonex spowalnia postęp niesprawności i zmniejsza częstość nawrotów. • pacjentów, u których wystąpił pojedynczy przypadek demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, którego ciężkość kwalifikuje do leczenia podawanymi dożylnie kortykosteroidami, jeśli alternatywna diagnoza została wykluczona, i jeśli istnieje duże

Subst. czynna	Nazwa handl.	Wskazania zarejestrowane
		ryzyko rozwoju klinicznie zdefiniowanego stwardnienia rozlanego. Produkt Avonex należy odstawić u pacjentów, u których rozwinie się postępujące SR.
	Rebif®	Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozlanego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej ilości rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat. Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie przewlekłą postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą bez rzutów.
Octan glatirameru	Copaxone®	Preparat Copaxone jest wskazany do zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy), z postacią nawracającą stwardnienia rozlanego (ang. relapsing remitting multiple sclerosis), charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Preparat Copaxone nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie stwardnienia rozlanego.

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

W ramach programu TPZ „Leczenie stwardnienia rozlanego” będą leczeni tylko chorzy z postacią rzutową SM-u.

(...)

Ocenia się, że minimum 30% chorych z SM-em wymaga leczenia immunomodulującego. Lekarz podejmuje decyzję dotyczącą wyboru konkretnego leku. Nie ma badań, które w sposób istotny faworyzowałyby, któryś z leków. Wyniki badań wskazują, że podstawowe znaczenie ma włączenie leczenia immunomodulującego jak najszybciej po postawieniu rozpoznania i konieczności prowadzenia leczenia do czasu, gdy jest ono skuteczne, niestety u wielu chorych po kilku latach pomimo stosowanego leczenia obserwuje się narastanie objawów klinicznych i leczenie immunomodulacyjne musi zostać przerwane.

(...)

- Interferon beta-1b (Betaferon®, Extavia®) w ramach TPZ - leczenie postaci rzutowo-remisyjnej SM, leczenie postaci wtórnie postępującej SM;
- Interferon beta-1a (Avonex®, Rebif®) w ramach TPZ - leczenie postaci rzutowo-remisyjnej SM;
- Octan glatirameru (Copaxone®) w ramach TPZ - leczenie postaci rzutowo-remisyjnej SM.

- Interferon beta-1b (Betaferon®, Extavia®) w ramach TPZ – ustępująco-nawracająca postać SM oraz wtórnie postępująca postać SM; u chorych od 12 r.ż. (...)
- Interferon beta-1a (Avonex®, Rebif®) w ramach TPZ - ustępująco-nawracająca postać SM oraz wtórnie postępująca postać SM; u chorych od 12 r.ż. (...)
- Octan glatirameru (Copaxone®) w ramach TPZ – nie dotyczy neurologii dziecięcej.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaferon, Extavia) oraz octan glatirameru (Copaxone) są finansowane ze środków publicznych w ramach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” (załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 9/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 stycznia 2010 roku).

2.3.2. Komparatory

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

W Polsce w leczeniu rzutów SM-u stosuje się methylprednizolon w dawce 1.0 g na dzień, najczęściej przez kolejnych 5 dni. Natomiast celem zmniejszenia aktywności klinicznej choroby u pacjentów z postacią remitujaco-rzutową podaje się leki immunomodulujące: interferon beta 1B (Betaferon), interferon beta 1A (Rebif i Avonex) i glatiramer, a w postaci przewlekłej mitoksantron. Mitoksantron jest zalecany u pacjentów z bardzo szybko postępującą chorobą. Ze względu na działanie kardi toksyczne, ustalono tzw. dawkę życiową, której nie wolno przekraczać, wynosi ona 140 mg na całe życie. Od niedawna w terapii SM stosuje się natalizumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko $\alpha 4\beta 1$ -integrynie, który bardziej niż interferony zmniejsza aktywność kliniczną choroby, ale też niesie ze sobą większe ryzyko wystąpienia groźnych powikłań (wielogniskowa encefalopatia) oraz zarejestrowany w tym roku fingolimod, którego skuteczność jest wyższa niż interferonów i glatirameru, ale niższa niż natalizumabu.

- interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®])
- interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®])
- octan glatirameru (Copaxone[®])

oraz najnowsze preparaty, nierefundowane: natalizumab (Tysabri[®]) i fingolimod (Gilenya[®])

Obecnie program terapeutyczny leczenia stwardnienie rozsianego ma zbyt ostre kryteria kwalifikacyjne.

Algorytm z 2008 roku (Platform E. M., 2003) dopuszcza stosowanie immunoglobulin, mitoksantronu oraz innych immunosupresantów w rodzaju Azathioprine w przypadku niepowodzenia leczenia wymienionymi wcześniej środkami. Należy zaznaczyć, że w 2008 roku natalizumab dopiero wchodził na rynek, nie były znane wyniki najnowszych badań a fingolimod nie był jeszcze zarejestrowany do stosowania w SM. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) pracuje obecnie nad uaktualnieniem tego algorytmu.

Obecnie w Polsce nie stosuje się żadnego leczenia między rzutami u dzieci poniżej 16 r.ż.

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Zdaniem [redacted] nie ma takiej technologii.

[REDAKTOWANE]

Interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]) w ramach TPZ: interferon beta 1a, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod.

Interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]) w ramach TPZ: interferon beta 1b, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod.

Octan glatirameru (Copaxone[®]) w ramach TPZ: interferon beta 1a, interferon beta 1b, natalizumab, fingolimod.

[REDAKTOWANE]

Interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]) – dotychczas u dzieci w wieku 12-16 lat nie stosowano między rzutami żadnej terapii modyfikującej przebieg leczenia SM.

Interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]) - dotychczas u dzieci w wieku 12-16 lat nie stosowano między rzutami żadnej terapii modyfikującej przebieg leczenia SM.

Octan glatirameru (Copaxone[®]) – nie dotyczy neurologii dziecięcej.

2.3.2.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[REDAKTOWANE]

Brak informacji.

[REDAKTOWANE]

Wszystkie preparaty tej grupy mają zbliżoną cenę i są tańsze od preparatów najnowszych generacji.

[REDAKTOWANE]

Interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]) – nie było dotychczas refundowanej technologii do leczenia między rzutami u dzieci między 12 a 16 r.ż.

Interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]) - nie było dotychczas refundowanej technologii do leczenia między rzutami u dzieci między 12 a 16 r.ż.

Octan glatirameru (Copaxone[®]) – nie dotyczy neurologii dziecięcej.

2.3.2.4. *Najsukuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce*

[REDAKTOWANE]

Brak informacji.

[REDAKTOWANE]

W przypadku SM reakcja pacjenta na określony preparat jest zawsze indywidualna. Jednak przyjmuje się, że obecnie najskuteczniejszymi preparatami w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej są najnowsze zarejestrowane leki: fingolimod (Gilenya) i natalizumab (Tysabri). Niestety są one również znacznie bardziej kosztowne.

Interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]) – nie było dotychczas refundowanej technologii do leczenia między rzutami u dzieci między 12 a 16 r.ż.

Interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]) - nie było dotychczas refundowanej technologii do leczenia między rzutami u dzieci między 12 a 16 r.ż.

Octan glatirameru (Copaxone[®]) – nie dotyczy neurologii dziecięcej.

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Leczenie immunomodulujące jest podstawowym leczeniem chorych z postacią rzutową SM-u rekomendowane przez Towarzystwa Naukowe i grupy ekspertów.

Wszystkie wspomniane w TPZ preparaty stanowią podstawowy standard leczenia rekomendowany przez MSTCG.

Stosowanie interferonu beta-1b oraz beta-1a jest obecnie najbardziej rekomendowaną technologią dla leczenia przebiegu SMu dzieci w wieku 12-18 r.ż.

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 10. Zestawienie stanowisk/rekomendacji Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego.

Data i nr stanowiska/rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko nr 42/11/2008 z 6 sierpnia 2008 r.	Octan glatirameru (Copaxone [®])	Leczenie stwardnienia rozsianego	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych octanu glatirameru (Copaxone [®]) 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. <u>Uzasadnienie rekomendacji</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. Uzyskanie efektów klinicznych przyjętych jako kryteria oceny wyników leczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych lekami immunomodulującymi jest bardzo kosztowne. Dlatego wskazane jest precyzyjne określenie wskazań do stosowania glatirameru i dążenie do obniżenia kosztów leku.

Data i nr stanowiska/ rekomendacji	Preparat	Wskazanie	Rekomendacja i uzasadnienie
Stanowisko nr 01/2007 z 23 sierpnia 2007 r.	Interferon beta-1a (Avonex, Rebif) Interferon beta-1b (Betaferon) Octan glatirameru (Copaxone)	Leczenie postaci rzutowo- remisyjnej stwardnienia rozsianego	Uznając, iż stosowanie interferonu beta w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej SM jest interwencją o udowodnionej, ale niskiej efektywności klinicznej i niskiej opłacalności Rada rekomenduje jej finansowanie ze środków publicznych pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none">• 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. Z uwagi na brak wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby Rada nie zaleca finansowania ze środków publicznych leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=12>

3. Opinie ekspertów

• **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Zdecydowanie tak.

Leczenie SM-u interferonem beta -1b, beta-1a oraz octanem glatirameru jest podstawową formą terapii chorych z postacią remitująco-rzutową SM-u. Wymienione wyżej leki zostały oficjalnie zarejestrowane ze wskazaniem do leczenia SM przez organy dopuszczające stosowanie leków w tym FDA i EMEA. We wszystkich krajach EU wszystkie wymienione wyżej metody leczenia w odniesieniu do postaci remitująco-rzutowe SM-u są refundowane.

Nowy TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” znosi ograniczenia poprzedniego TPZ, które nie miały żadnego merytorycznego uzasadnienia. W poprzednim Programie przyjęta punktacja faworyzowała ludzi młodych, podczas gdy SM rozpoczyna się z mniej więcej jednakową częstością w wieku 18-45 lat i z medycznego punktu widzenia nie ma żadnego powodu ograniczenia dostępu do terapii chorym po 40 r.ż. Dlatego słusznie wiek jako parametr został usunięty. Drugą kwestią mającą bardzo istotne znaczenie jest czas trwania terapii. Zgodnie z ogólnie przyjętą zasadą powinna być ona stosowana tak długo jak długo pacjent odnosi korzyści. Przez kilka lat w Polsce obowiązywał okres terapii 24 miesiące. W 2007 roku NFZ wyraził zgodę na przedłużenie leczenia na 3-ci rok u chorych, którzy zdaniem lekarzy odniosą z tego największą korzyść. W obecnej wersji TPZ została wprowadzona możliwość wydłużenia czasu leczenia do 5 lat. Dla chorych u których leczenie immunomodulujące w sposób udokumentowany zmniejsza aktywność kliniczną choroby i hamuje jej postęp ma to znaczenie fundamentalne.”

Skuteczność interferonów beta-1b (Betaferon, Extavia), interferonów beta-1a (Avonex, Rebif) oraz octanu glatirameru (Copaxone) została potwierdzona w wielośrodkowych i randomizowanych badaniach.

• **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Leczenie immunomodulujące nie jest leczeniem przyczynowym, jednakże jest jedyną udokumentowaną metodą leczenia SM-u, nie ma wątpliwości, że leczenie to ma bardzo istotny, pozytywny wpływ na rokowanie. W sposób istotny zmniejsza liczbę rzutów, istotnie zmniejsza narastanie niesprawności, dlatego też nie ma argumentów, które mogłyby uzasadniać tezę, że leczenie to nie powinno być refundowane.”

• **Stanowisko własne:**

„Zdecydowanie uważam, że zmodyfikowany projekt TPZ „leczenie stwardnienia rozsianego” powinien jak najszybciej być refundowany.”

Źródło: załącznik AW

• **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

- Zwolnienie postępu choroby i niepełnosprawności.
- Poprawa jakości życia osób chorych na stwardnienie rozsiane i ich rodzin.
- Zmniejszenie wydatków z budżetu opieki społecznej, kosztów rent, zmniejszenie wydatków związanych z opieką nad osobami o znacznej niepełnosprawności, zmniejszenie wydatków związanych z hospitalizacją osób z SM zarówno z powodu leczenia rzutów jak i powikłań.
- Przedłużenie czasu aktywności zawodowej osób z SM i ich rodzin. Jak wynika z badań MSIF, utrata pracy i przedwczesne przechodzenie na renty stanowi poważne obciążenie dla budżetu państwa i największy jednostkowy koszt związany ze stwardnieniem rozsianym. **W ciągu całego życia osoby z SM łączne koszty choroby sięgają 890 tys. euro. Utrata pracy i wcześniejsze przechodzenie na rentę są źródłem 1/3 tych wydatków.**

Wpływ wynikającego z braku dostępu do odpowiedniego leczenia postępu choroby na sytuację ekonomiczną chorych i ich rodzin oraz budżetu Państwa został szczegółowo opisany w raporcie: **Global Economic Impact of Multiple Sclerosis, opublikowanym w 2010 roku przez Multiple sclerosis International Federation. (Patrz bibliografia)** (Trisolini, Honeycutt, Wiener, & Lesesne, 2010)./ Ponadto na stronie MSIF:

http://www.msif.org/en/resources/msif_resources/msif_publications/global_economic_impact_of_ms/index.html
można skorzystać z narzędzia obliczającego koszty życia z SM - "MS Costing Tool". Wprawdzie brak obliczeń dotyczących Polski, ale można poznać szacunkowe koszty w innych krajach.

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Brak argumentów.

- **Stanowisko własne:**

„Leczenie wymienionymi w TPZ preparatami immunomodulacyjnymi stanowi tzw. złoty standard rekomendowany przez Parlament Europejski w ramach "A Code of Good Practice on the Rights and Quality of Life of People Affected by Multiple Sclerosis . (Platform) Standard ten został opracowany przez kilkudziesięciu specjalistów zajmujących się stwardnieniem rozsianym, którzy weszli w skład międzynarodowej grupy: **Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG)**. Lista nazwisk członków MSTCG dostępna jest w załączniku. Standard ten został przygotowany w 2003 roku, poprawiony w 2005 roku i ponownie poddany rewizji w 2008 roku.

Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego przy współpracy z European Multiple Sclerosis Platform od wielu lat dąży do tego, by polscy chorzy mieli dostęp do leków zwalniających postęp choroby, niepełnosprawności, by jakość ich życia była porównywalna do tej, na którą mogą liczyć pacjenci w innych krajach członkowskich UE. Niestety, obecnie, jak wynika z danych MS Barometer 2009 (Platform E. M., MS Barometer 2009 Results, 2009) Polska zajmuje przedostatnie miejsce pod względem jakości życia z SM. Na to wpływa przede wszystkim ograniczenie dostępu do leczenia immunomodulacyjnego, ograniczenie czasu tego leczenia i dyskryminacja wiekowa kryteriów kwalifikacyjnych.

PTSR stoi na stanowisku, że leczenie immunomodulacyjne powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów reagujących na tę formę terapii i powinno być stosowane tak długo, dopóki jest ono skuteczne. Lekarz powinien mieć możliwość dobrania odpowiedniego preparatu dla konkretnego pacjenta oraz zaproponowania jego zmiany, w sytuacji gdy pacjent nie reaguje na terapię lub terapia przynosi zbyt wiele uciążliwych działań niepożądanych. Dokument "A Basic and Escalating Immunomodulatory Treatments in Multiple Sclerosis" (Platform E. M., 2003) ((MSTCG), December 2003 – revised in June 2008) zawiera również algorytmy postępowania dotyczące stosowania terapii immunomodulacyjnej SM. Algorytmy te powinny być wyznacznikiem dla lekarzy prowadzących pacjentów z SM.”

- **Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:**

„Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Zespołu ds. SMu dzieci, należy zapewnić dzieciom dostęp do zarejestrowanego leczenia.” Stosowanie octanu glatirameru nie dotyczy neurologii dziecięcej.

- **Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:**

Brak argumentów.

- **Stanowisko własne:**

„Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Zespołu ds. SMu dzieci, należy zapewnić dzieciom dostęp do zarejestrowanego leczenia.” Stosowanie octanu glatirameru nie dotyczy neurologii dziecięcej.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska, Polskie Towarzystwo Neurologiczne 2005

Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego

W związku z domniemaną autoimmunologiczną patogenezą stwardnienia rozsianego, leczenie przyczynowe tej choroby polega na stosowaniu leków immunomodulujących. W wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych klasy I udowodniono skuteczność interferonu beta-1a, interferonu beta-1b oraz octanu glatirameru w postaci reemitującej SM (RRSM). Skuteczność ta polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30.35% oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Interferon beta-1b wykazał także skuteczność we wczesnym okresie postaci wtórnej przewlekłej choroby (SPSM). Większą skuteczność interferonu beta obserwowano u chorych po jego zastosowaniu w bardzo wczesnym okresie choroby, nawet po pierwszym epizodzie objawów (CIS, *clinical isolated syndrome*). Interferon beta kilkakrotnie zmniejszył liczbę zmian aktywnych w badaniu rezonansu magnetycznego w czasie leczenia. Badania rejestracyjne interferonu beta i glatirameru trwały 2 lub 3 lata, ale przedłużone badania otwarte wskazują, że długoterminowe odległe wyniki leczenia są jeszcze korzystniejsze. Ogólnoustrojowa tolerancja stosowanych leków immunomodulujących jest dobra, ale u pacjentów przyjmujących interferon beta po wstrzyknięciu leku występują objawy paragrypowe. W terapii postaci przewlekłych i gwałtownie postępujących SM stosuje się cytostatyczny lek antracyklinowy: mitoksantron, z zachowaniem środków ostrożności charakterystycznych dla leków cytostatycznych, w tym ze stałym nadzorem kardiologicznym.

USA, American Academy of Neurology (AAN) 2002, 2011

Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Report of The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and The MS Council for Clinical Practice Guidelines

Interferon beta:

1. Na podstawie dowodów klasy I wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby po zastosowaniu interferonu beta u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym lub u pacjentów z klinicznie izolowanym zespołem, będących w grupie wysokiego ryzyka rozwoju SM. Leczenie SM z zastosowaniem IFN β uwidacznia się w korzystnym obrazie MRI i prawdopodobnie zwalnia postęp kalectwa.
2. Należy rozważyć stosowanie IFN β w leczeniu każdego pacjenta z grupy wysokiego ryzyka do rozwoju objawowego SR, lub pacjentów, z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) lub wtórnie postępującą SR (SPMS), u których nadal występują nawroty choroby. Skuteczność IFN β u pacjentów z postacią wtórnie postępującą SR bez nawrotów jest niepewna.
3. Jest prawdopodobne, że niektóre populacje chorych na SR (np. chorzy we wcześniejszym etapie choroby) mogą być lepszymi niż inne odbiorcami terapii, jednakże w chwili obecnej nie ma wystarczających dowodów w odniesieniu do tej kwestii.
4. Za prawdopodobne uznaje się istnienie zależności dawka-odpowiedź związanej z zastosowaniem IFN β w leczeniu SR. Możliwe jest jednak, że zależność ta wynika częściowo z różnic w częstotliwości administrowania IFN β (a nie wielkości dawki) obserwowanej pomiędzy badaniami.
5. Stwierdzono, że droga podania IFN β nie ma prawdopodobnie znaczenia klinicznego, przynajmniej w odniesieniu do skuteczności terapii. Jednakże, profil działań niepożądanych jest różny w zależności od drogi podania leku. Nie jest znana różnica między poszczególnymi rodzajami IFN β . Zagadnienie to nie zostało jeszcze w wystarczającym stopniu zbadane.
6. Na podstawie dowodów klasy I stwierdzono, że leczenie chorych na SR przy zastosowaniu IFN β związane jest z produkcją przeciwciał neutralizujących. Tempo produkcji przeciwciał neutralizujących jest prawdopodobnie mniejsze przy zastosowaniu IFN β -1a w porównaniu z leczeniem IFN β -1b. Biologiczny efekt przeciwciał neutralizujących jest niepewny, choć ich obecność może być związana ze zmniejszeniem skuteczności leczenia IFN β . Brak informacji dotyczącej istnienia różnicy pod względem immunogenności pomiędzy podskórną i domięśniową drogą podania leków. Kliniczne zastosowanie pomiarów przeciwciał neutralizujących u poszczególnych pacjentów leczonych IFN β jest niepewne.

Octan glatirameru:

1. Na podstawie dowodów klasy I, u pacjentów z RRMS wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby po zastosowaniu octanu glatirameru. Leczenie octanem glatirameru uwidacznia się w korzystnym obrazie MRI i prawdopodobnie zwalnia postęp kalectwa u pacjentów z RRMS.
2. Należy rozważyć leczenie octanem glatirameru u każdego pacjenta z RRMS. Możliwy jest także korzystny wpływ octanu glatirameru w terapii pacjentów z postępującą chorobą, jednakże nie ma przekonujących dowodów na poparcie tej tezy.

International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis 2002

- U pacjentów spełniających określone kryteria leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej.
- Wszystkie leki modyfikujące przebieg choroby, które w badaniach III fazy potwierdziły swoją skuteczność - IFN beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]), IFN beta-1b (Betaseron[®]/Betaferon[®]) i octan glatirameru (Copaxone[®]) - powinny być dostępne dla klinicystów, którzy mieliby możliwość doboru odpowiedniego leku dla pacjenta.
- W związku z dowodami wskazującymi na istnienie zależności dawka-odpowiedź w odniesieniu do niektórych leków immunomodulujących, lekarze klinicyści powinni mieć zapewniony dostęp do szerokiego spektrum opcji terapeutycznych w celu możliwości doboru dla pacjenta odpowiedniej dawki leku.
- Terapia powinna być kontynuowana, pod warunkiem, że będą dowody potwierdzające jej skuteczność, nie pojawią się ciężkie działania niepożądane lub brakować będzie skuteczniejszej metody leczenia.
- U pacjentów, u których leki modyfikujące przebieg choroby nie mogą być stosowane, u których występują działania niepożądane związane ze stosowaną terapią lub brak jest zauważalnej poprawy klinicznej powinno rozważyć się stosowania innego immunomodulatora, włączenie leku immunosupresyjnego o udowodnionej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo.

Australia, Australian Government Department of Health and Ageing 2008

Information in the PBS Schedule about Copaxone

Preparat Copaxone[®] jest wskazany do stosowania w celu zmniejszania występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (RRMS), charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Rozpoznanie musi być potwierdzone za pomocą rezonansu magnetycznego mózgu i/lub rdzenia kręgowego.

Anglia, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2002

Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis

Na podstawie dowodów skuteczności klinicznej i ekonomicznej opłacalności podjęto decyzję, że zarówno octan glatirameru jak i interferon beta nie są rekomendowane w leczeniu stwardnienia rozsianego w Anglii i Walii. Jest prawdopodobne, że u pacjentów z SR aktualnie rutynowo leczonych interferonem beta lub octanem glatirameru, lub leczonych w ramach badania klinicznego, może dojść do pogorszenia stanu zdrowia w przypadku przerwania leczenia.

Dania, Institut for Rationel Farmakoterapi Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose (IRF) 2010

Leczenie modyfikujące przebieg choroby: w pierwszej linii leczenia ostrych nawrotów stwardnienia rozsianego stosowane są następujące preparaty: interferon beta-1b (Betaferon[®], Extavia[®]); interferon beta-1a (Avonex[®], Rebif[®]); octan glatirameru (Copaxone[®]). Pozostałe leki to natalizumab (Tysabri[®]) oraz mitoksantron.

Niemcy, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) 2006

Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations

Aktualna ocena interferonu beta:

Określenie poziomu przeciwciał neutralizujących jest zalecane w przypadku podejrzenia niepowodzenia terapii. Jeśli stwierdzono wysoki poziom przeciwciał neutralizujących w co najmniej dwóch pomiarach (zgodnie ze standardami przyjętymi w poszczególnych ośrodkach badawczych/laboratoriach), terapię interferonem należy przerwać i rozpocząć leczenie z zastosowaniem alternatywnych preparatów. Obecnie nie ma sprawdzonej strategii, która w sposób skuteczny i trwały pozwoliłaby na zmniejszenie poziomu przeciwciał neutralizujących.

Aktualna ocena octanu glatirameru:

Długofalowe dane na temat octanu glatirameru (Copaxone®) podawanego codziennie podskórnym (okres obserwacji = 10 lat) nie ujawniły żadnych nowych niepożądanych działań związanych z terapią i potwierdziły korzyści z wczesnego leczenia. Dostępne wyniki jednego z prospektywnych badań (BEYOND) potwierdzają dobrą tolerancję leku Copaxone i nie wskazują na różnice w skuteczności w porównaniu do leczenia IFN-beta pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SR. W jednym z badań pozytywnie oceniono możliwość zmiany terapii z IFN-beta na Copaxone® w przypadku nietolerancji albo niepowodzenia terapii u pacjentów ze stwierdzonym wysokim poziomem przeciwciał neutralizujących.

W badaniu II fazy, sugerowano, że dawka preparatu Copaxone = 40 mg/dobę może być bardziej skuteczna niż standardowa dawka 20 mg, jednak nie zaobserwowano znaczącego wpływu zmiany dawki na pierwszorzędowe punkty końcowe. Wykazano, że octan glatirameru może być bezpiecznie stosowany po leczeniu mitoksantronem i może mieć wpływ na przedłużanie remisji częstości występowania nawrotów choroby wywołanej mitoksantronem. Wyniki badań dotyczących mechanizmu działania octanu glatirameru wskazują, iż w mechanizmie tym dużą rolę może odgrywać indukcja czynników neurotroficznych.

Mimo interesujących obserwacji w modelach eksperymentalnych stwardnienia rozsianego oraz w badaniach in vitro, dowody wskazujące na neuroprotektoryjne lub neuroregeneracyjne efekty preparatu Copaxone nie są wystarczające. Ponadto, brak jest przekonujących danych, wskazujących na istotne różnice w odniesieniu do ww. parametrów w porównaniach z interferonem. W badaniach klinicznych z pacjentami chorującymi na postać pierwotnie postępującą SR (PPMS) nie zaobserwowano korzyści z leczenia octanem glatirameru. W jednym z badań przy podaniu doustnym octanu glatirameru zaobserwowano negatywne wyniki.

Niemcy, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2008

W terapii modyfikującej przebieg SM z towarzyszącymi rzutami, w celu redukcji częstotliwości i nasilenia rzutów stosowane są następujące preparaty:

- interferon beta-1b (Betaferon: 8 MIU co drugi dzień s.c.),
- interferon beta-1a (Axonex: 30 mg 1 raz na tydzień i.m.; Rebif: 22 mg lub 44 mcg 3 razy na tydzień s.c.),
- octan glatirameru (Copaxone: 20 mg dziennie s.c.),
- natalizumab,
- azatioprina,
- mitoksantron.

Francja, Prescrire International 2010

Nie wykazano przewagi w skuteczności leczenia pacjentów z podejrzeniem pierwszego epizodu stwardnienia rozsianego octanem glatirameru w porównaniu z interferonami beta. Należy kontynuować leczenie interferonem beta w przypadku braku dostępu do lepszych opcji terapeutycznych.

Francja, Prescrire International 2009

Octan glatirameru nie jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Nie ma wystarczających dowodów wskazujących, że octan glatirameru wpływa na opóźnienie progresji choroby pomimo dostępnych danych opublikowanych w okresie sześciu lat od wprowadzenia produktu Copaxone do obrotu. W jednym z badań nie wykazano większej skuteczności octanu glatirameru w porównaniu z interferonem beta-1a w obniżeniu częstości zaostrzeń choroby. Dane z badań postmarketingowych wskazują, że miejscowe reakcje występujące w miejscu wstrzyknięcia glatirameru mogą być poważne. Zaleca się kontynuację leczenia interferonem beta w przypadku braku dostępu do lepszych opcji terapeutycznych.

Francja, Prescrire International 2007

W przeglądzie Prescrire International znalazły się informacje o raportowanych przez Drug Commission of the German Medical Association (DCGMA) w listopadzie 2006 r. przypadkach martwicy skóry i lipodystrofii po zastosowaniu octanu glatirameru. Baza danych niemieckiego Federalnego Instytutu Leków i Wyrobów Medycznych zawierała 209 raportów dotyczących octanu glatirameru, w tym 98 przypadków martwicy skóry w miejscu wstrzyknięcia leku. W kwietniu 2006 r. w publicznie dostępnej części brytyjskiej bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii raportowano 10 przypadków lipodystrofii, 4 przypadki zaniku skóry oraz 13 przypadków innych zdarzeń niepożądanych związanych z wstrzyknięciem octanu glatirameru. Stwierdzono, że raportowane przypadki martwicy skóry i lipodystrofii stanowią kolejny powód, by nie stosować glatirameru.

Francja, Prescrire International 2004

W przeglądzie Prescrire International zaznaczono, że interferon beta-1a jest lekiem stosowanym w rzutowo-remisyjnej postaci SM o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do zmniejszania częstości rzutów i opóźniania początku kalectwa. Opinię oparto na wynikach trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych prób (trwających maksimum dwa lata) porównujących skuteczność octanu glatirameru z placebo. Wyniki wykazały, że octan glatirameru nie ma żadnego wpływu na postęp niepełnosprawności. Lek wydłużył nieznacznie czas między kolejnymi rzutami choroby: każdy pacjent uniknął ok. jednego rzutu przy dwuletnim leczeniu.

Octan glatirameru nie został porównany z interferonem beta na drodze prób klinicznych. Ocena decyzji o zaprzestaniu leczenia pacjentów leczonych glatiramerem i interferonem beta była taka sama, pomimo że oba leki miały różne profile działań niepożądanych. Zwrócono uwagę, że u znacznej części pacjentów stosujących octan glatirameru występowała reakcja w miejscu wstrzyknięcia, a u prawie połowy pacjentów wystąpiła poważna natychmiastowa reakcja systemowa. Zwrócono również uwagę na bardziej uciążliwy dla pacjenta schemat dawkowania octanu glatirameru wymagającego codziennych iniekcji, w porównaniu do interferonu, który podawany jest raz na trzy dni jak również na wyższy koszt octanu glatirameru względem interferonu.

W podsumowaniu autorzy rekomendacji stwierdzają, iż w przeciwieństwie do interferonu, glatiramer nie opóźnia początku niepełnosprawności u pacjentów z RRMS, nie jest lepiej tolerowany niż interferon, naraża pacjentów na poważniejsze skutki uboczne i jest mniej dogodny w stosowaniu.

POPULACJA PEDIATRYCZNA

Zalecenia *International Pediatric MS Study Group*, 2010

Center for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescents, Gottingen, Niemcy

Leczenie ostrego ataku

The International Pediatric MS Study Group zaleca leczenie występujących u dzieci zaburzeń czynności układu nerwowego za pomocą metyloprednizolu w dawce 20-30 mg/kg/dobę w 1-2 infuzjach wykonywanych rano, przez okres 3-5 dni. Po 7 dniach zaleca się ocenę skuteczności leczenia. W przypadku braku poprawy bądź obserwowanego zaostrzenia łagodnych i umiarkowanych symptomów choroby, zaleca się ponowne podanie metyloprednizolu w dawce 20-30 mg/kg/dobę w 1-2 infuzjach wykonywanych rano, przez okres 3-5 dni i ocenę skuteczności leczenia po 7 dniach. U dzieci z ciężkimi rzutami, u których w dalszym ciągu nie obserwowana jest poprawa po zastosowaniu wysokich dawek sterydów, sugeruje się wykonanie plazmaferezy (wymiany osocza).

Modyfikacji przebiegu choroby (DMT)

Wg *The International Pediatric MS Study Group* leczenie modyfikujące należy rozpocząć u wszystkich chorych z rzutowo-remisyjną postacią choroby, definiowaną jako więcej niż jeden nawrót choroby w okresie 1-2 lat i występowanie nowych zmian w obrazie T2 lub widocznych po podaniu gadolinu. Aby uniknąć leczenia pacjentów z ostrym demielinizacyjnym zapaleniem mózgu i rdzenia, terapia nie powinna być rozpoczynana do czasu wystąpienia drugiego lub trzeciego rzutu choroby.

Podobnie jak u osób dorosłych, lekami stosowanymi w pediatrii w celu modyfikacji przebiegu choroby jest podskórnym i domięśniowo podawany interferon β 1a (INFB-1a), podskórnym podawany interferon β 1b (INFB-1b) oraz octan glatirameru (OG). Brak dostępnych badań RCT wskazujących na skuteczność terapii z zastosowaniem tych preparatów u dzieci. Nie ma też badań porównawczych, wskazujących na przewagę

któregoś z leków. Z tego powodu wybór leku różni się w zależności od kliniki. W badaniach badania retrospektywnych, otwartych wykazano bezpieczeństwo i tolerancję INFB-1a i INFB-1b podawanych podskórnie i domięśniowo, u dzieci ze stwardnieniem rozsianym (Banwell 2006, Pohl 2005, Tenembaum 2002, Waubant 2001). Tak jak u dorosłych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były objawy grypopodobne, bóle głowy, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. *The International Pediatric MS Study Group* zaleca, by dawka leku była odpowiednio dostosowana u pacjentów pediatrycznych, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Początkowa dawka może być zmniejszona do 25-50% dawki dla dorosłych, a następnie stopniowo zwiększana co 2-4 tygodnie do akceptowalnego pełnej lub maksymalnej tolerowanej dawki. Objawy grypopodobne mogą być leczone ibuprofenem w dawce 10 mg/kg przed podaniem INFB. Na podstawie wyników badań, OG został uznany za bezpieczny i dobrze tolerowany u dzieci chorych na SM (Kornek 2003, Krupp 2007). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu OG były: ból i reakcje w miejscu wstrzyknięcia i przemijające reakcje systemowe. Wg *International Pediatric MS Study Group* eskalacja dawki nie jest konieczna.

Po 6 miesiącach terapii z zastosowaniem INF beta lub OG powinno dokonać się oceny jej skuteczności. W przypadku, gdy choroba nie postępuje, nie obserwuje się działań niepożądanych lub występujące działania niepożądane są łagodne i występują rzadko, zaleca się kontynuację dotychczasowego leczenia. Jeśli choroba nie postępuje, ale obserwuje się ciężkie działania niepożądane, zaleca się zmianę leku immunomodulującego (INF beta na OG lub odwrotnie). W przypadku obserwowanego postępu choroby i występowaniu ciężkich działań niepożądanych, zalecana jest eskalacja dotychczasowej terapii.

Banwell 2011

Therapies for MS: considerations in the pediatric patients

Modele opieki pediatrycznej w stwardnieniu rozsianym

Rozróżnione zostały dwa potencjalne podejścia do opieki: 1) „start słaby i eskalacja” - model oparty na aktywności choroby będący obecnie standardem postępowania dla większości dzieci oraz 2) „start silny i podtrzymywanie” – model z zastosowaniem dużej immunosupresji, po której następuje podtrzymywanie remisji poprzez stosowanie słabszego leku.

Rutynowe kontrole kliniczne oceniające zaawansowanie choroby powinny być przeprowadzane co 3-6 miesięcy. Ważne jest by identyfikować nowe objawy lub postępującą niepełnosprawność i zwiększać stopień stosowania się do leczenia. Badania MRI są zalecane przy pierwszym rzucie choroby i, jeśli to możliwe, należy je przeprowadzać co 6 miesięcy w celu monitorowania przebiegu choroby.

Ostry atak choroby leczony jest zazwyczaj z zastosowaniem kortykosteroidów. Dożylnie podawane immunoglobuliny lub plazmafereza stosowane są w przypadku ciężkich lub zagrażających życiu ataków lub u tych dzieci, u których nie zaobserwowano poprawy po terapii kortykosteroidami. W leczeniu immunomodulującym dzieci z SM stosuje się interferony beta oraz octan glatirameru. Leczenie należy rozpocząć natychmiast po potwierdzeniu diagnozy SM. Morfologię krwi i czynności wątroby należy monitorować każdego miesiąca na początku leczenia i co 3-6 miesięcy później. W przypadku obserwowanego podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych (dwa razy większy niż normalnie) utrzymującego się pomimo zmniejszenia dawki, należy rozważyć przerwanie terapii z powodu nietolerancji wątroby. Potwierdzona obecność neutralizujących przeciwciał przeciwko IFN beta znacznie obniża skuteczność leczenia i powinna skłonić do odstawieniu leku. W sytuacji "nieodpowiedniej odpowiedzi" na leczenie pierwszej linii, decyzja dotyczy wyboru innego leku pierwszej linii (przejście z OG do IFN beta lub odwrotnie) lub przejścia do silniejszej terapii.

Ghezzi 2010

The management of multiple sclerosis in children: European consensus document

Leczenie dzieci z zastosowaniem IFN beta jest lepiej tolerowane, jeżeli rozpoczęto je stosując 25-50% dawki dla dorosłych, a następnie, w ciągu 2-3 miesięcy, stopniowo zwiększano dawkę do uzyskania pełnej dawki dla dorosłych. Octan glatirameru od samego początku leczenia może być przepisany w pełnej dawce (20 mg/dobę przez wstrzyknięcie podskórne).

- leczenie IFN beta lub OG powinno być dostępne dla wszystkich pacjentów z aktywną RRMS, niezależnie od wieku;
- leczenie powinno być rozpoczęte wcześnie, zazwyczaj w momencie potwierdzenia diagnozy;

- funkcje nerek i układu krwiotwórczego powinny być monitorowane regularnie, a w razie potrzeby terapia IFN beta powinna być przerwana;
- należy monitorować pacjentów w celu potwierdzenia klinicznej skuteczności leczenia, przy zastosowaniu ujednoliconej definicji niepowodzenia leczenia;
- pacjenci spełniający kryteria niepowodzenia leczenia powinni być rozważeni jako kandydaci do leczenia drugiego rzutu;
- stosowanie terapii drugiego rzutu u dzieci i młodzieży powinno być ściśle monitorowane zgodnie z określonymi wytycznych dotyczącymi leczenia SM;
- międzynarodowy rejestr leczenia stosujący zdefiniowane metody pomiaru wyników byłyby pomocny w określeniu optymalnej terapii dla dzieci z SM.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Nowa Zelandia, Pharmaceutical Management Agency listopad 2010

Zarówno cena preparatu jak i wielkość środków przeznaczonych na finansowania interferonu beta-1b (Betaferon) będą zmniejszone. Kryteria dostępu do finansowanego leczenia stwardnienia rozsianego octanem glatirameru (Copaxone), interferonem beta-1a (Avonex), interferonem beta-1b (Betaferon) zostaną zmienione w celu złagodzenia kryteriów wyłączenia i w celu umożliwienia zmiany terapii i wyboru innego preparatu spośród finansowanych opcji terapeutycznych pacjentom ze stabilną chorobą lub ze zwiększoną częstością nawrotów choroby w ciągu 12 miesięcy leczenia pod warunkiem, że żadne inne kryteria wyłączenia nie są spełnione. Nowe kryteria wyłączenia są następujące:

1. potwierdzony postęp niepełnosprawności, który utrzymuje się przez sześć miesięcy podczas min. rocznego okresu terapii. Progresja choroby jest definiowana jako:
 - wzrost o 2 liczby punktów w skali EDSS, gdy początkowa liczba punktów w skali EDSS wynosiła 2,0, lub
 - wzrost o 1,5 liczby punktów w skali EDSS, gdy początkowa liczba punktów w skali EDSS wynosiła 2,5 lub 3,0, lub
 - wzrost o 1 liczby punktów w skali EDSS, gdy początkowa liczba punktów w skali EDSS wynosiła 3,5 lub więcej, lub
2. stała lub zwiększająca się częstość nawrotów choroby w ciągu 12 miesięcy leczenia (w porównaniu z częstością nawrotów choroby na początku terapii), lub
3. okres ciąży lub laktacji, lub
4. wystąpienie w ciągu 12 miesięcy nietolerancji na interferon beta-1a i/lub interferon beta-1b i/lub octan glatirameru,
5. niestosowanie się do wytycznych dotyczących leczenia - odmowa poddania się każdego roku badaniu oceny przebiegu terapii lub niewyrażenie zgody na przesłanie wyników badań do MSTAC, lub
6. wysoki poziom przeciwciał neutralizujących przeciwko interferonowi beta lub octanowi glatirameru.

Anglia, The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2004

Multiple Sclerosis - National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Interwencje mające wpływ na progresję choroby.

The National Institute for Clinical Excellence (NICE) na podstawie przeglądu dowodów efektywności klinicznej i kosztowej podjął decyzję o nierekomendowaniu interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu stwardnienia rozsianego w Anglii i Walii. Departament Zdrowia i Zgromadzenie Narodowe Walii ustanowiły system podziału ryzyka dla zainteresowanych firm farmaceutycznych w celu finansowania leków stosowanych u części pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Wyboru dokonuje się w oparciu o wytyczne opracowane przez Stowarzyszenie Neurologów (zarówno w przypadku decyzji dotyczącej rozpoczęcia jak i zakończenia leczenia SR, u pacjentów, którzy wyrażą zgodę na terapię oraz którzy będą monitorowani).

Francja - Haute Autorité de Santé (HAS): Komitet Przejrzystości 2002, 2004.

Octan glatirameru jest lekiem zastrzeżonym dla neurologii i wymaga monitorowania w podczas leczenia. Dostępny jest w aptece i szpitalu.

W trakcie badań udowodniono jego skuteczność:

1. o 30% zmniejsza częstość rzutów choroby (czas trwania badania 2 lata),
2. o 30% zmniejsza ilość stanów zapalnych w badaniu MRI (czas trwania badania 9 miesięcy),

3. profil bezpieczeństwa do zaakceptowania.

HAS ocenił Copaxone[®] jako znaczącą innowację w leczeniu pacjentów z postacią nawracająco-rzutową SM i zarekomendował stosowanie glatirameru w przypadku:

1. wystąpienia 1 rzutu jeśli istnieją p/wskazania do leczenia interferonami,
2. w przypadku 2 rzutu jeśli nie można kontynuować leczenia interferonami.

Brak jest danych, na podstawie których można oszacować przydatność Copaxone[®] w przypadku wycofania się z leczenia interferonami oraz opublikowanych badań porównujących glatiramer z interferonami, jak również wyników badań klinicznych dotyczących efektywności glatirameru u pacjentów po niepowodzeniu terapii interferonami. Nie jest możliwe ustalenie profilu efektywności i bezpieczeństwa glatirameru przyjmowanego po zaprzestaniu leczenia interferonami. Pacjenci leczeni glatiramerem mają podobną częstość rzutów jak leczeni interferonem beta. Copaxone refundowany jest na poziomie 65%.

Francja - Haute Autorité de Santé (HAS) 2010

Octan glatirameru jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego (RRMS), charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Nie wykazano korzystnego wpływu octanu glatirameru na zahamowanie postępu niepełnosprawności. Octan glatirameru nie jest wskazany w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym pierwotnym lub wtórnym postępującym.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS) 2011

Octan glatirameru jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia częstości występowania rzutów choroby u pacjentów ambulatoryjnych ze stwardnieniem rozsianym (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) z postacią nawracającą stwardnienia rozsianego, charakteryzującą się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie ostatnich dwóch lat. Nie wykazano korzystnego wpływu octanu glatirameru na zahamowanie postępu niepełnosprawności. Octan glatirameru nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnym postępującą stwardnieniem rozsianego. Octan glatirameru jest wskazany u pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczeni do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozsianego.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS) 2010

Preparat Extavia[®] (interferon beta-1b) jest wskazany w leczeniu: pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrzony 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 wtórnym postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS) 2010

Preparat Rebif[®] (interferon beta-1a) jest wskazany w leczeniu nawracającej postaci stwardnienia rozsianego, definiowanej w badaniach klinicznych jako wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej ilości rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat. Skuteczność leku nie została potwierdzona u pacjentów z wtórnym postępującą postacią SM bez występujących rzutów choroby.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 11. Aktualne ceny preparatów ujętych w ramach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” (wg informacji uzyskanych od producentów).

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Postać	Opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Cena brutto (z uwzględnieniem marży handlowej i VAT) [PLN]
Interferon beta-1a	Rebif®	roztwór do wstrzykiwań podskórnych 8,8 mcg, 22 mcg	[REDACTED]	[REDACTED]	-
			[REDACTED]	[REDACTED]	-
			[REDACTED]	[REDACTED]	-
			[REDACTED]	[REDACTED]	-
	Avonex®	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (iniekcja domięśniowa)	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Interferon beta-1b	Betaferon®	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	[REDACTED]	-	[REDACTED]
	Extavia®		[REDACTED]	[REDACTED]	-
Octan glatirameru	Copaxone®	roztwór do wstrzykiwań	[REDACTED]	-	[REDACTED]

*cena zmienna w zależności od przetargu; ** Producent nie zazaczył, czy cena uwzględnia marżę hurtową

Substancje czynne Interferon beta-1a, interferon beta-1b i octan glatirameru są finansowane ze środków publicznych w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 39/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 sierpnia 2011 roku).

Tabela 12. Wycena punktowa preparatów ujętych w ramach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”

Kod substancji czynnej PT	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Wycena punktowa 2011 jednostki leku [pkt.]
5.08.04.0000187	Interferon beta-1a	inj	1	amp 22 µg	12,5000
5.08.04.0000188				amp 44 µg	25,0000
5.08.04.0000189				amp 30 µg	75,0000
5.08.04.0000195	Interferon beta-1b	inj	1	amp 300 µg	20,7940
5.08.04.0000161	Glatirameri acetat	inj	1	mg	0,5096

Źródło: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4545>

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Tabela 13. Stan finansowania analizowanych leków immunomodulujących w innych krajach europejskich (wg informacji otrzymanych od producentów^a).

Kraj	Produkt leczniczy					Komentarz
	Interferon beta-1a		Interferon beta-1b		Octan glatirameru	
	Avonex [®]	Rebif [®]	Extavia [®]	Betaferon [®]	Copaxone [®]	
Niemcy	tak	100%	bd	100%	100%	
Austria	tak	100%	bd	100%	100%	
Francja	tak	65%	65%	100%	65%	
Włochy	tak	100%	bd	100%	100%	
Portugalia	tak	100%	bd	100%	100%	
Belgia	tak	99%	tak	73%	100%	Liczba refundowanych opakowań Copaxone jest limitowana do maksimum 13 na rok
Hiszpania	tak	60%	bd	100%	nd	Promocja i obrót lekiem Copaxone przez Sanofi-Aventis
Słowacja	tak	100%	tak	100%	100%	Po dwóch latach leczenia preparatem Betaferon dokonywana jest ocena skuteczności leku
Czechy	tak	58%	tak	100%	73%	Refundacja preparatu 58% Rebif 44 mcg (12 amp-strz.); 55,5% dla dawki 22 mcg (12 amp-strz.); 38% dla Rebif 8,8 mcg + 22 mcg (6 amp-strz. + 6 amp-strz.)
Słowenia	tak	100%	bd	100%	100%	
Irlandia	tak	100%	bd	100%	nd	Promocja i obrót lekiem Copaxone przez Sanofi-Aventis
Wielka Brytania	tak	100%	bd	100%	100%	
Grecja	tak	100%	bd	100%	100%	Refundacja preparatu Rebif 44 mcg (4 wkłady)
Węgry	tak	100%	bd	100%	100%	Przy refundacji 100% pacjent płaci za każde opakowanie Copaxone 300 HUF (ok. 1,1 EUR); brak refundacji preparatu Rebif w dawce 8,8 mcg + 22 mcg (2 wkłady); 100% refundacji dla dawki Rebif 44 mcg (12 amp-strz.)
Dania	tak	nie	nie	100%	nd	Copaxone jest zakupywany przez szpital
Szwecja	tak	100%	bd	100%	100%	
Finlandia	tak	42%	42%	100%	42%	Betaferon refundowany jest ze środków publicznych przez okres max 3 lat; refundacja Rebif w dawce 8,8 mcg + 22 mcg (6 amp-strz. + 6 amp-strz.) = 0%
Luksemburg	tak	100%	bd	100%	100%	
Holandia	tak	100%	bd	100%	100%	
Szwajcaria	tak	90%	bd	90%	90%	Refundacja 90% preparatu Rebif 44 mcg (12 amp-strz.)
Norwegia	tak	100%	bd	100%	nd	Nie ma automatycznej refundacji; we wskazaniu SM w różnych odmianach, indywidualnie można uzyskać zwrot po wnioskowaniu do zakładu ubezpieczeń społecznych
Bułgaria	bd	bd	bd	100%	100%	
Cypr	bd	100%	bd	100%	nd	Sprzedaż Copaxone przez Sanofi-Aventis
Chorwacja	bd	bd	bd	100%	bd	

Kraj	Produkt leczniczy					Komentarz
	Interferon beta-1a		Interferon beta-1b		Octan glatirameru	
	Avonex [®]	Rebif [®]	Extavia [®]	Betaferon [®]	Copaxone [®]	
Estonia	bd	100%	bd	100%	100%	Pacjent dopłaca za 2-miesięczne leczenie Copaxone 1,27 EUR; refundacja preparatu Rebif 44 mcg
Litwa	bd	100%	bd	100%	100%	Refundacja preparatu Rebif 44 mcg (12 amp-strz.)
Lichtenstein	bd	bd	bd	100%	nd	Nie ma rynku
Łotwa	bd	100%	bd	100%	100%	Refundacja preparatu Rebif 44 mcg
Malta	bd	bd	bd	100%	nd	Nie ma rynku
Rumunia	bd	100%	bd	100%	100%	Refundacja preparatu Rebif 44 mcg (12 amp-strz.)
Islandia	100%	100%	bd	bd	100%	Wydatki na leki stosowane w SM są pokrywane przez szpitale, więc nie ma współpłacenia pacjenta; I rzut w RRMS - 100% refundacji Copaxone, Avonex

bd – brak danych, **nd** – nie dotyczy

^a producent preparatu Extavia[®] nie dostarczył informacji odnośnie refundacji preparatu w innych krajach europejskich, zaprezentowane dane pochodzą ze stron:

<http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>

http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication

http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/rem2/pages/RefundingGroupDet.asp?qs_Cat=IV

http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410&lie_nazov=extavia&lie_kod=&atc_kod=&lie_rc=&atc_nazov=&isk_kod=0&drz_kod=&vyd_kod=0&org_kod=0®_typ_kod=0&in_kat=INNER&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL

<http://www.doctissimo.fr/medicament-EXTAVIA.htm>

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analiza producenta preparatu Copaxone® (Raport COPAXONE)

Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem β -1a i 1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. kwiecień 2011

Cel opracowania:

odpowieź na pytanie: czy zastosowanie octanu glatirameru u chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego jest terapią o porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa w stosunku do interferonem β -1a i 1b.

Ostatnie wyszukiwanie dowodów naukowych: 30.03.2011

Kryteria włączenia:

Populacja: pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;

Interwencja: octan glatirameru podawany raz na dobę, podskórnym, w dawce 20 mg;

Komparatory: INF β -1b w dawce 500 Hg podawany podskórnym co drugi dzień; INF β -1b w dawce 250 Hg podawany podskórnym co drugi dzień; INF β -1a podawany podskórnym w dawce 44 Hg trzy razy w tygodniu;

Punkty końcowe: zapobieganie lub opóźnienie progresji niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (lub MSFC); wskaźnik rzutów; zmiany w obrazie MRI; jakość życia; bezpieczeństwo;

Typ badania: RCT, porównanie head-to-head (GA vs. INF β -1b; GA vs. INF β -1a).

Kryteria wykluczenia:

- nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku niezgodny ze wskazaniem (np.: octan glatirameru podawany w dawce 40 mg, domięśniowo)
- nieadekwatna populacja: pacjenci z pojedynczym klinicznym epizodem (CIS); pacjenci niepełnoletni;
- brak aktywnej grupy kontrolnej;
- badania inne niż RCT;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- opracowania wtórne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Do analizy głównej niniejszego raportu włączono badania, dla których były dostępne publikacje w pełnej wersji tekstowej. Materiały w postaci opracowań konferencyjnych stanowiły jedynie źródło uzupełniające.

W dodatkowej analizie z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono publikacje naukowe oraz materiały udostępnione przez firmę, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy głównej, a stanowią cenne źródło informacji z zakresu jakości życia pacjentów oraz stosowania leku w praktyce czy też w długim okresie czasu.

Liczba i charakterystyka włączonych badań:

- octan glatirameru vs IFN β -1b: 2 badania randomizowane: BEYOND (O'Connor 2009, Comi 2007), BECOME (Cadavid 2009, Wolansky 2007, Cadavid 2007)

- octan gratirameru vs IFN β -1a: 1 badanie randomizowane: REGARD (Mikol 2008)
- octan gratirameru vs placebo: 3 badania randomizowane: BR 1/USA (Summary Bridging Report for Copaxone - data on file), 01-9001E/USA - US Pivotal Trial (Johnson 1995, Johnson 1998; Summary Bridging Report for Copaxone - data on file), 9003 /European/ Canadian Glatiramer Acetate Study Group (Comi 2001; Rovaris 2001; Summary Bridging Report for Copaxone - data on file)
- długi horyzont czasu (> 5 lat): 3 badania obserwacyjne: Debouverie 2007, Miller 2008, Sindic 2005 i rozszerzona faza otwarta badań US Pivotal Trial (Johnson 2000, Johnson 2003, Ford 2010) i 9003 /European/ Canadian Glatiramer Acetate Study Group (Rovaris 2007)
- badania dotyczące jakości życia: 3 badania obserwacyjne: Jongen 2010 (FOCUS Study), Metz 2004, Ziemssen 2008

Analiza producenta preparatu Avonex[®] (Raport AVONEX)

[REDACTED] Analiza kliniczna. Interferon beta w długoterminowym leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. [REDACTED], luty 2011.

Cel opracowania:

długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta (IFN β) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Avonexu z pozostałymi preparatami IFN β .

Ostatnie wyszukiwanie dowodów naukowych: 6-8.09. 2010

Kryteria włączenia:

Włączono badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Populacja: dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego;

Interwencja: IFN β -1a (AVONEX);

Komparatory: Placebo, IFN β -1a (REBIF), IFN β -1b (BETAFERON);

Poszukiwano zarówno badań bezpośrednio porównujących Avonex z Placebo, Rebifem bądź Betaferonem, jak również badań jednoramiennych, w których stosowano oceniane interwencje.

Punkty końcowe: rzuty SM, progresja choroby, poprawa w skali EDSS, jakość życia, zgon, utrata z badania, działania niepożądane;

Metodyka badań klinicznych: okres interwencji ≥ 4 lata, randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, badania nierandomizowane (obserwacyjne i eksperymentalne), metaanalizy i przeglądy systematyczne;

Pozostałe kryteria włączenia: badania opublikowane w języku ang., franc., niem. lub pol., badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

Kryteria wykluczenia:

Wykluczono doniesienia naukowe dotyczące stosowania analizowanych leków w populacji pacjentów z inną niż rzutowo-remisyjną postacią MS.

Liczba i charakterystyka włączonych badań:

17 badań nierandomizowanych (27 publikacji):

5 badań zakwalifikowano do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii INF β względem odstąpienia od leczenia INF β : ASSURANCE (Bermel 2010), Carmona 2008, Ebers 2009 (Ebers 2009, Ebers 2010, Reder 2010), Trojano 2006 (Trojano 2006a, Trojano 2006b), Trojano 2007;

12 badań zakwalifikowano do porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Avonex względem pozostałych preparatów INF β : Bencsik 2006, Clanet 2004 (Clanet 2004, Kappos 2005), Durelli 2009, PRISM (PRISM-4 2001, Kappos 2006), Milanese 2005, Paolillo 2002, Patti 2006, Portaccio 2008, Rio 2005, Ruggieri 2003, Tilbery 2006, Trojano 2005

Analiza producenta preparatu Rebif® (Raport REBIF)

Rebif® (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu nawracająco-zwalniającej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.2. sierpień 2011

Cel opracowania:

ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interferonu beta-1a (Rebif®), stosowanego powyżej 36 miesięcy w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozsianego

Ostatnie wyszukiwanie dowodów naukowych: 20.09.2010

Kryteria włączenia:

Populacja – chorzy na potwierdzone stwardnienie rozsiane ≥ 16 lat, z postacią nawracająco-zwalniająca (z ang. relapsing-remitting), u których wystąpiły dwa lub więcej rzutów zaburzeń neurologicznych w okresie ostatnich dwóch lat choroby (spełniający aktualne kryteria włączenia do TPZ).

Interwencja – IFN β -1a (Rebif) w dawkach zalecanych: 44 μ g (12 MIU) 3x/tydz. we wstrzyknięciu podskórnym, lub 22 μ g (6MIU) u pacjentów nietolerujących wyższego stężenia leku. W przypadku opisywania wyników przez autorów wspólnie dla różnych rodzajów IFN β włączano takie próby kliniczne, gdy było to możliwe analizowano oddzielnie wyniki dla preparatu Rebif.

Komparatory: placebo i/lub standardowa opieka medyczna (leczenie objawowe, immunosupresyjne, glikokortykosteroidy) – dla badań RCT. Włączano również badania obserwacyjne i rejestry opisujące efektywność długoterminową interferonów przeprowadzone bez grupy kontrolnej.

Punkty końcowe: częstość rzutów choroby, ryzyko wystąpienia rzutu choroby, czas do pierwszego lub drugiego rzutu, odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby, zmiany wyniku EDSS, czas do wystąpienia progresji według EDSS, odsetek pacjentów wolnych od progresji według EDSS, ocena niewydolności ruchowej według skali AI (z ang. Ambulation Index), hospitalizacje z powodu stwardnienia rozsianego, zmiany chorobowe w obrazie MRI, produkcja neutralizujących przeciwciał, ocena funkcjonowania kończyn górnych, zmiana objętości tkanki mózgu.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano (i) poprawne badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną oraz obserwacja długoterminową (powyżej 36 miesięcy) przeprowadzoną także w ramach fazy otwartej, oraz (ii) badania obserwacyjne o dłuższym niż 3 lata okresie obserwacji (z grupą kontrolną lub bez), a także (iii) badania pragmatyczne i opisy rejestrów prezentujące wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interferonów powyżej 3 lat stosowania. Włączano badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, ale uwzględniano doniesienia konferencyjne jeżeli prezentowały dodatkowe informacje do odnalezionych badań pełnotekstowych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych, a także dotyczących liczebności populacji. Do pełnej analizy włączano badania opublikowane w języku polskim, angielski, niemieckim lub francuskim.

Liczba i charakterystyka włączonych badań:

13 publikacji, w tym:

1 badanie randomizowane: PRISM (PRISM 1998, PRISM-4 2001, Kappos 2006, Gold 2005, doniesienia konferencyjne: Kappos 2002, Paty 2003)

6 badań obserwacyjnych: Pozzilli 2005, Rio 2005, Russo 2004, Sorensen 2006, Trojano 2005, Trojano 2006 (Trojano 2006a, Trojano 2006b)

W badaniu PRISMS wyjściowo uczestniczyło 560 poddanych randomizacji do grupy interferonu 22 μ g (IFN-22), 44 μ g (IFN-44) oraz placebo. Po 24 miesiącach obserwacji chorzy otrzymujący placebo rozpoczęli stosowanie leczenia aktywnego w ramach fazy otwartej (PL/IFN). Obserwacja ta trwała 8 lat i uczestniczyło w niej końcowo 382 chorych (kohorta LTFU). W pozostałych sześciu badaniach obserwacyjnych włączonych do niniejszej analizy obserwowano łącznie 4446 pacjentów w maksymalnym okresie 10 lat.

W przypadku dłuższego okresu obserwacji, LTFU (do 8 lat), wyniki zostały przedstawione zarówno dla pierwotnej kohorty badania PRISMS (n = 560), jak również dla tzw. kohorty LTFU, czyli pacjentów uczestniczących zarówno w podstawowym badaniu, jak i ocenie w dłuższym okresie obserwacji (n = 382)

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Należy zwrócić uwagę, że analizy kliniczne powstały przed zapoznaniem się producentów z projektem nowego TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” i uwzględniają jedynie jedną z trzech zaproponowanych zmian, tj. wydłużenie czasu trwania terapii. Nie uwzględniają włączenia do TPZ populacji pediatrycznej, tj. obniżenia wieku pacjentów kwalifikowanych do terapii z 16 r.ż. do 12 r.ż.

Dowody kompletne włączone do analiz są kompletne w odniesieniu do celu poszczególnych opracowań, analizy są wiarygodne i zgodne z wytycznymi w tym zakresie, jednakże nie odpowiadają w pełni problemowi decyzyjnemu wskazanemu w zleceniu Ministra Zdrowia.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Raport COPAXONE

Tabela 14. Efektywność kliniczna – octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1b (IFNβ-1b) 250µg (wg analizy klinicznej producenta Copaxone® - Tabele 12-21, wykresy 1-2).

Punkt końcowy		Badanie	Czas obserwacji	GA (20mg)	IFNβ-1b (250µg)	OR/HR [95% CI]	p
Progresja w skali EDSS – odsetek pacjentów [%]		BEYOND	2 lata	20	21	OR: 0,95 [0,71; 1,27]	bd
		BECOME		13	11	OR: 1,18 [0,23; 6,47]	bd
	metaanaliza					OR: 0,96 [0,73; 1,26]	bd
Progresja w skali MSFC - odsetek pacjentów [%]		BECOME	2 lata	10	6	OR: 1,89 [0,25; 21,97]	bd
Roczny wskaźnik rzutów		BEYOND		0,34	0,36	bd	0,79
		BECOME		0,33	0,37	bd	0,68
Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu		BEYOND		bd	bd	HR: 1,06 [0,89; 1,26]	0,73
Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu	I kwartyl	BEYOND		271	283	bd	0,75
	mediana	BECOME		121	123	bd	0,12
Niewystąpienie rzutu choroby - odsetek pacjentów [%]		BEYOND	59	58	OR: 1,02 [0,81; 1,29]	bd	
		BECOME	1,81/1,89 roku	72	53	OR: 2,28 [0,79; 6,65]	bd
		metaanaliza					OR: 1,07 [0,85; 1,34]
Średnia zmiana objętości ognisk demielinizacji w obrazie T2 MRI [%]		BEYOND	2 lata	17	10	bd	0,0001
Średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 MRI		BEYOND		4,6 (1,0)	3,3 (1,0)	bd	0,0001
Mediana zmian w obrazie MRI na skan	CAL	BECOME	1 rok	0,58	0,63	bd	0,58
	NL			0,33	0,50	bd	0,25
Niewystąpienie zmian w obrazie MRI – odsetek pacjentów [%]	CAL	BECOME	1 rok	26	19	OR: 1,43 [0,42; 5,06]	bd
	NL		1 rok	28	19	OR: 1,63 [0,49; 5,68]	bd
			2 lata	21	21	OR: 1,09 [0,28; 4,43]	bd

W badaniu randomizowanym BEYOND w grupie przyjmującej **octan glatirameru** (20mg) w porównaniu do grupy przyjmującej **interferon beta-1b** (250µg) zaobserwowano statystycznie istotne wyższe wartości dla punktów końcowych: średnia zmiana objętości ognisk demielinizacji w obrazie T2, średnia liczba nowych zmian w obrazie T2 MRI.

W badaniach randomizowanych BEYOND i BECOME nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą octan glatirameru a grupą przyjmującą interferon beta-1b dla punktów końcowych: progresja w skali EDSS, progresja w skali MSFC, roczny wskaźnik rzutów, prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu choroby, mediana zmian w obrazie MRI na skan, niewystąpienie zmian w obrazie MRI.

Tabela 15. Efektywność kliniczna – octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1a (IFNβ-1a) 44µg (wg analizy klinicznej producenta Copaxone® - Tabele 31-39)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	GA (20mg)	IFNβ-1a (44µg)	OR/HR [95% CI]	p		
Progresja w skali EDSS – odsetek pacjentów [%]	REGARD	2 lata	8,7	11,7	OR: 0,72 [0,44; 1,19]	bd		
Roczny wskaźnik rzutów			0,29	0,30	bd	0,828		
Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu			bd	bd	HR: 0,94 [0,74; 1,21]	bd		
Liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu – 30 percentyl			432	495	bd	bd		
Niewystąpienie rzutu choroby - odsetek pacjentów [%]			62	62	OR: 1,0 [0,74; 1,35]	bd		
Zmiany w obrazie T2 – średnia zmiana [mm3]			aktywne	-1583,5	-2416,9	różnica średnich zmian	-833,4 [-1977,8; 310,9]	0,26
			ulegające wzmocnieniu gadolinowemu	-162,6	-164,3		-1,7	0,42
Zmiany w obrazie T2 MRI – średnia liczba zmian na pacjenta na skan			aktywne w obrazie T2	0,82	0,67	bd	0,18	
			ulegające wzmocnieniu gadolinowemu	0,41	0,24	bd	0,0002	
			CAL	1,22	0,91	bd	0,010	
Niewystąpienie zmian w obrazie T2 MRI – odsetek pacjentów [%]	aktywne w obrazie T2	37	40	OR: 0,88 [0,59; 1,30]	bd			
	ulegające wzmocnieniu gadolinowemu	67	81	OR: 0,48 [0,30; 0,75] RR: 0,83 [0,74; 0,92] NNH: 8 [5; 17]	bd			
	CAL	31	38	OR: 0,73 [0,49; 1,10]	bd			

W badaniu randomizowanym REGARD w grupie przyjmującej **octan glatirameru** (20mg) w porównaniu do grupy przyjmującej **interferon beta-1A** (44µg) zaobserwowano statystycznie istotne wyższe wartości dla punktów końcowych: średnia liczba zmian w obrazie T2 MRI ulegających wzmocnieniu gadolinowemu, średnia łączna liczba zmian aktywnych (CAL) w obrazie T2 MRI oraz zaobserwowano niższy odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zmiany w obrazie T2 MRI.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą octan glatirameru a grupą przyjmującą interferon **interferon beta-1A** (44µg) dla punktów końcowych: progresja w skali EDSS, roczny wskaźnik rzutów, prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, liczba dni do wystąpienia pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu choroby, średnia zmiana w obrazie T2 MRI, niewystąpienie zmian w obrazie T2 MRI.

Tabela 16. Efektywność kliniczna – octan glatirameru (GA) 20 mg vs placebo (wg analizy klinicznej producenta Copaxone® - Tabele 45-47).

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	GA (20 mg)	PLB	p
Niewystąpienie rzutu choroby – odsetek pacjentów [%]	BR 1	2 lata	56	28	0,085
	01-9001E	do 35 msc	33,6	24,6	0,035
2-letni wskaźnik rzutów - średnia	BR 1	2 lata	0,6	2,4	0,005
Wskaźnik redukcji rzutów w stosunku do stanu wyjściowego - średnia	BR 1	2 lata	3,2	1,6	0,025
	01-9001E	do 35 msc	1,34	1,98	0,0019
	9003	9 msc	0,51	0,76	0,0224
Czas do wystąpienia rzutu - mediana [dni]	BR 1	2 lata	>700	150	0,03
	01-9001E	do 35 msc	287	198	0,158
Niewystąpienie progresji choroby – odsetek pacjentów (%)	BR 1	2 lata	80	52	0,07
	01-9001E	do 35 msc	76,8	70,6	0,199
Zmiana w skali EDSS, średnia	01-9001E	do 35 msc	-0,11	0,34	0,020
Wyjściowa mediana skumulowanej liczby zmian T1 Gd+	9003	9 msc	11	17	0,0030

* zwiększenie ≥ 1 pkt na EDSS, utrzymujące się przez ≥ 3 kolejne msc

W badaniach randomizowanych w grupie przyjmującej **octan glatirameru (20mg)** w porównaniu do grupy przyjmującej **placebo** zaobserwowano statystycznie istotne wyższe wartości dla punktów końcowych: niewystąpienie rzutu choroby (różnica istotna statystycznie w jednym z dwóch badań), wskaźnik redukcji rzutów w stosunku do stanu wyjściowego, czas do wystąpienia rzutu (różnica istotna statystycznie w jednym z dwóch badań), natomiast niższe wartości dla punktów końcowych: średni 2-letni wskaźnik rzutów, zmiana w skali EDSS, wyjściowa mediana skumulowanej liczby zmian T1 Gd+.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktu końcowego niewystąpienie progresji choroby.

Tabela 17. Efektywność kliniczna octanu glatirameru (GA) 20 mg w badaniach z długim okresem obserwacji, tj. >5 lat (wg analizy klinicznej producenta Copaxone® – Tabele 54, 55, 56, 57, 58).

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	N	GA (20mg)	P
Średni roczny wskaźnik rzutów, (\pm SD)	Debouverie 2007	po 1 roku	198	0,5 (\pm 0,8)	bd
		po 5 latach	48	0,4 (\pm 0,7)	bd
		po 7 latach	7	0,6 (\pm 0,8)	bd
Pacjenci ≥ 3 rzutów w ciągu 2-lat (%)*		po 1 roku	180	8,3	bd
		po 5 latach	48	8,3	bd
		po 7 latach	7	14,3	bd
Ocena w skali EDSS, średnia (\pm SD)		po 1 roku	138	3,1 (\pm 1,7)	bd
		po 5 latach	38	0,6 (\pm 0,8)	bd
		po 7 latach	6	3,1 (\pm 1,5)	bd
Pacjenci z progresją (≥ 1 zmiana w skali EDSS), (%)	po 1 roku	138	2,2	bd	
	po 5 latach	35	5,7	bd	
	po 7 latach	6	16,7	bd	
Średni roczny wskaźnik rzutów, (\pm SD)	Miller 2008	do 22 lat	46	0,1 (\pm 0,2)	p<0,0001
Średnia zmiana w skali EDSS, (\pm SD)				0,9 (\pm 1,9)	p<0,076
Pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali EDSS (%)				57	-

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	N	GA (20mg)	P
Średnia końcowa wartość w skali EDSS, (±SD)	Sindic 2005	średnia 5,8 lat	134	2,73 (±1,96)	bd
Pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali EDSS, (%)				63	bd
<i>Ambulation Index</i> , średnia (±SD)				1,59 (±1,53)	bd
Pacjenci z poprawą lub stabilnym wynikiem w skali AI, (%)			112	62,5	bd
Całkowity roczny wskaźnik rzutów, średnia (% redukcja względem wartości początkowej)	US Pivotal Trial (long-term)	5-7 lat	Gr. A: 101	0,42 (-72%)	p=0,0001
		15 lat	100	-	bd
Roczny wskaźnik rzutów, średnia (±SD)		5-7 lat	Gr. A: 83	0,23 (±0,42)**	bd
		15 lat	100	0,25 (±0,34)	bd
Pacjenci wolni od rzutów, %**		5-7 lat	Gr. A: 101	26**	bd
		15 lat	100	-	bd
Pacjenci z progresją (≥ 1 zmiana w skali EDSS trwała przez min. 3 msc), %		5-7 lat	Gr. A: 101	40,6**	bd
		15 lat	100	-	bd
Pacjenci bez zmian neurologicznych (EDSS w stosunku do wartości wyjściowej ± 0,5 pkt), %		5-7 lat	Gr. A: 101	50,5**	bd
		15 lat	100	-	bd
Pacjenci, u których wystąpiła poprawa/bez zmian*** (spadek w skali EDSS ≥ 1 pkt), %		5-7 lat	Gr. A: 101	18,8*	bd
		15 lat	100	57***	bd
Zmiana w skali EDSS w stosunku do wartości wyjściowej, średnia (±SD)		5-7 lat	Gr. A: 101	-	bd
		15 lat	100	0,6 (±2,0) zakres -3,5 – 6,5	bd
Średni okres bez rzutów w latach	European/Canadian Study Group	open-label extension ≥ 5 lat od włączenia do badania	GA: 94	-3,5	bd
			INFB: 20	-1,3	bd
			brak DMDs: 27	-2,9	bd
GA: 73			2,5 (0,0 – 6,5)	bd	
PL/GA: 69			2,0 (0,0 – 7,0)	bd	
GA: 73			44%	bd	
PL/GA: 69			39%	bd	
GA: 73			11,3 (vs 14,6)	bd	
PL/GA: 69	10,9 (vs 13,3)	bd			
Ocena w skali EDSS ogółem, średnia (±SD)					
Pogorszenie w skali EDSS (≥1 pkt wzrost względem wartości z początku badania), %					
Liczba nowych zmian w obrazie T2 (vs skan w fazie open-label)					

Grupa A oznaczono pacjentów, którzy przez cały okres trwania badania przyjmowali octan glatirameru, natomiast grupa B to pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie od przyjmowania placebo, po czym nastąpiła zmiana na octan glatirameru; *po 2 latach, ** horyzont 6 letni, *** xxx
GA – octan glatirameru, IFNB – interferon beta, DMDs -

W badaniach obserwacyjnych z długim horyzontem czasowym (> 5 lat) w kolejnych latach terapii zaobserwowano zachowanie niskiego wskaźnika rzutów choroby oraz dobry stan sprawności ruchowej - ocena w skali EDSS była stabilna lub nastąpiła poprawa u ponad połowy pacjentów do 2/3 pacjentów (w zależności od badania).

Tabela 18. Ocena jakości życia u pacjentów stosujących octan glatirameru (wg analizy klinicznej producenta Copaxone® – Tabele 62, 65, 68)

Oceniany punkt końcowy	Badanie		
	Jongen 2010 (FOCUS)		
	GA I rzut	GA II rzut	p
Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n (%)	83 (78,3)	58 (63,7)	bd
Średnia zmiana w skali LMS-QoL, (SD)	2,1 (4,56)*	0,4 (3,64)	*p<0,001, w 12 msc względem wartości wyjściowych
Średnia zmiana w skali FIS, (D)	8,5 (29,35)*	-3,06 (28,57)	*p<0,01 w 12 msc względem wartości wyjściowej
Średnia zmiana w skali BDI-SF, (SD)	bd	bd	brak znamiennej różnicy względem wartości wyjściowych
Roczny wskaźnik rzutów, (SD)	0,69 (0,96)	1,03 (1,22)	bd
	Metz 2004		
	GA	INF	p
Pacjenci z poprawą w skali FIS (ogółem), %	25,2	13,0	0,046
Pacjenci z poprawą w skali FIS (domena fizyczna), %	29,1	14,5	0,022
Pacjenci z poprawą w skali FIS (domena funkcji poznawczych), %	20,5	11,6	0,117
Pacjenci z poprawą w skali FIS (domena społeczna), %	19,7	15,9	0,518
	Ziemssen 2008		
	GA	p	
Średnia zmiana w skali MFIS (N=220)	-7,6 (16,4)	p<0,001	
MFIS (ocena fizyczna)	-4,1 (8,1)	p<0,001	
MFIS (funkcja poznawcza)	2,7 (8,0)	p<0,001	
MFIS (ocena psycho-społeczna)	-0,7 (2,0)	p<0,001	
Średnia zmiana w skali VAS (ocena zmęczenia) (N=198)	-1,04 (2,88)	p<0,001	

GA – octan glatirameru, INF – interferon beta, bd – brak danych

Raport AVONEX

Tabela 19. Długoterminowa skuteczność IFNβ-1a - wyniki badania obserwacyjnego ASSURANCE (wg Tabel 5, 6 i Rozdz. 6.1.2 i 6.1.3 analizy klinicznej producenta Avonex)

Badanie		ASSURANCE (Bermel 2010) ^a			
Interwencja		Avonex® (IFNβ-1a)		p	
		obecnie stosowany (N=56)	obecnie niestosowany (N=66)		
Średni czas leczenia preparatem Avonex® w ostatnich 15 latach ^b		12,1 roku	6,4 roku		
Pogorszenie stanu sprawności pacjenta	średni końcowy wynik w skali EDSS	4,4	5,7	0,011	
	średnia zmiana (pogorszenie) wyniku w skali EDSS względem wartości początkowej	2,3	3,3	0,011	
	odsetek pacjentów [%] z punktacją	EDSS ≥ 2	64,3	80,3	0,114
		EDSS ≥ 3	48,2	72,7	0,006
		EDSS ≥ 4	64	83	0,062
		EDSS ≥ 6	32	62	0,007
	EDSS ≥ 7	9	33	0,008	

Niewystąpienie progresji choroby (wzrostu EDSS ≥ 1) - odsetek pacjentów [%]		26,8	16,7	0,326
Jakość życia - SF-36	ogólna percepcja	64	51	<0,05
	zdrowie fizyczne	53	28	<0,001
	ograniczenia związane ze zdrowiem fizycznym	46	28	<0,05
	aktywność towarzyska	84	68	<0,05
Punktacja w skali VAS (mediana)		3,0	9,0	0,002

^a wg analizy producenta Avonex (s. 35): po 15 latach od pierwotnej randomizacji do badania RCT przeprowadzono porównanie efektów zdrowotnych w grupie leczonej IFN β -1a w momencie analizy, z grupą która w tym czasie nie stosowała IFN β -1a

^b Leczenie dodatkowe w grupach Avonex[®] 12,1 roku vs Avonex[®] 6,4 roku: Betaferon: 16% vs 33%; Metylprenizolon: 7% vs 32%, Octan glatirameru: 5% vs 32%, Rebif: 4% vs 17%; Mitoxantron 2% vs A-, Metotrexat: 4% vs 14%, Cyklofosfamid <10% w każdej z grup, Azatiopryd: <10% w każdej z grup.

EDSS – rozszerzona skala uszkodzeń niepełnosprawności ruchowej (ang. *Expanded Disability Status Scale*):

SF-36 – kwestionariusz oceny jakości życia *Short Form 36*

W badaniu obserwacyjnym ASSURANCE w grupie obecnie stosującej IFN β -1a (średnio 12,1 lat terapii w ciągu 15 lat obserwacji) w porównaniu do grupy obecnie niestosującej IFN β -1a (średnio 6,4 roku terapii w ciągu 15 lat obserwacji) zaobserwowano statystycznie istotne mniejsze pogorszenie stanu sprawności wg EDSS, wyższą jakość życia wg SF-36, niższy stopień zależności od pomocy osób trzecich wg skali VAS.

Tabela 20. Długoterminowa skuteczność IFN β -1b - wyniki badania obserwacyjnego Ebers 2009 (wg Tabeli 6 i Rozdz. 6.1.2 i 6.1.4 analizy klinicznej producenta Avonex).

Badanie		Ebers 2009 ^a			
Interwencja		Betaferon [®] (IFN β -1b)			P
Czas leczenia (% czasu obserwacji), N		$\geq 12,8$ roku (80%), N=28	1,6-12,8 roku (10-79%), N=162	<1,6 roku (<10%), N=70	
Czas obserwacji		16 lat			
Pogorszenie stanu sprawności pacjenta	odsetek pacjentów [%] z punktacją EDSS ≥ 6	35,7	46,9	38,6	ns
	czas do uzyskania EDSS ≥ 6 - mediana [lata]	13,6	10,5	8,3	ns
Progresja do SPMS - odsetek pacjentów [%]		29	44	34	ns
Czas do przejścia choroby w SPMS [lata]		14	13	11	ns
Uzyskanie EDSS ≥ 6 lub progresja do SPMS - odsetek pacjentów [%]		39,3	58	50	bd

SPMS – postać wtórnie postępująca stwardnienia rozsianego (ang. *secondary-progressive MS*)

^a wg analizy producenta Avonex (s. 35): w badaniu przeprowadzono ocenę stanu klinicznego po 16 latach od zakończenia badania RCT: Betaferon 50 μ g vs Betaferon 250 μ g vs placebo

W badaniu obserwacyjnym Ebers 2009 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami pacjentów przyjmującymi IFN β -1b przez różny okres czasu w trakcie 16 lat obserwacji dla punktów końcowych związanych z pogorszeniem sprawności wg EDSS i progresją do postaci wtórnie postępującej SM (SPMS).

Tabela 21. Długoterminowa skuteczność IFN β -1b - wyniki badania obserwacyjnego Carmona 2008 (wg Rozdz. 6.1.1 i 6.1.3 analizy producenta Avonex)

Badanie	Carmona 2008		
	Betaferon [®] (IFN β -1b), N=115	brak leczenia IFN β ^a , N=44	p
Interwencja, N			
Okres obserwacji	4,6 roku	1,8 roku	
Czas do progresji choroby (wzrostu EDSS \geq 1 utrzymującego się przez co najmniej 6 miesięcy) [miesiące]	73	37	0,002
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu - mediana [dni]	375	313	0,26

^a grupa kontrolna historyczna

W badaniu obserwacyjnym Carmona 2008 w grupie przyjmującej IFN β -1b ze średnim okresem obserwacji 4,6 roku odnotowano statystycznie istotne wydłużenie czasu do progresji choroby wg EDSS względem kontrolnej grupy historycznej nieleczonej IFN β , ze średnim okresem obserwacji 1,8 roku.

Tabela 22. Długoterminowa skuteczność IFN β -1b - wyniki badania obserwacyjnego Trojano 2006 (wg Rozdz. 6.1.1 i 6.1.3 analizy klinicznej producenta Avonex)

Badanie	Trojano 2006			p
	Betaferon [®] (IFN β -1b)			
Interwencja				
Czas leczenia	>4 lata (średnio 5,3), N=408	2-4 lata (średnio 2,8), N=817	<2 lata (średnio 1,2), N=865	
Średni okres obserwacji	10,1 roku			
Zwiększenie średniej rocznej liczby rzutów - odsetek pacjentów [%]	17	16	11	bd
Procentowa redukcja ryzyka wystąpienia rzutu w porównaniu do pacjentów leczonych <2 lat [%]	38 [95%CI: 52; 18]	81 [95%CI: 86; 73]	-	bd
Wystąpienie progresji choroby – odsetek pacjentów [%]	24,5	23,3	15,2	bd
Procentowa redukcja ryzyka wystąpienia progresji w porównaniu do pacjentów leczonych <2 lat [%]	77 [95%CI: 83; 70] p<0,001	22 [95%CI: 38; 2] p<0,05	-	bd

W badaniu obserwacyjnym Trojano 2006 w grupie przyjmującej IFN β -1b powyżej 4 lat (średnio 5,3 roku) i 2-4 lata (średnio 2,8 roku) zaobserwowano statystycznie istotną redukcję ryzyka wystąpienia progresji w porównaniu do pacjentów leczonych < 2 lat (średnio 1,2 roku).

Tabela 23. Długoterminowa skuteczność IFN β -1b - wyniki badania obserwacyjnego Trojano 2007 (wg Rozdz. 6.1.2 i 6.1.4 analizy klinicznej producenta Avonex)

Badanie	Trojano 2007			
	Avonex/ Betaferon /Rebif (IFN β), N=1031	brak leczenia ^a , N=401	p	
Interwencja				
Czas leczenia	Mediana 5,7 (<7 lat)	0		
Okres obserwacji	7 lat			
Pogorszenie stanu sprawności pacjenta	odsetek pacjentów [%] z punktacją EDSS \geq 4	20,5	27,8	bd
	odsetek pacjentów [%] z punktacją EDSS \geq 6	7,7	12,4	bd
Czas do przejścia choroby w SPMS	HR=0,38 [95%CI: 0,24; 0,58]		<0,0001	

^a wg analizy producenta Avonex (s. 36): Pacjenci z grupy kontrolnej nie byli leczeni IFN β z powodu planowanej ciąży, chorób towarzyszących, działań niepożądanych związanych z wcześniejszym przyjmowaniem leczenia immunosupresyjnego, braku zgody na stosowanie IFN β lub z uwagi na łagodną postać choroby (brak rzutów w ciągu ostatnich 2 lat oraz EDSS <3,0). Wobec tego stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupami odnośnie wieku w momencie diagnozy, czasu trwania choroby, wyjściowego wyniku EDSS oraz średniej liczby rzutów w trakcie ostatniego roku przed rozpoczęciem badania.

W badaniu obserwacyjnym Trojano 2007 w grupie przyjmującej IFN β do 7 lat (mediana 5,7 roku) zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko progresji do postaci wtórnie postępującej SM (SPMS) niż w grupie nieleczonej IFN β (z tym, że należy zwrócić uwagę na znaczne różnice w charakterystyce tych grup).

Tabela 24. Długoterminowa ocena kliniczna poszczególnych preparatów IFN β (wg Tabeli 24 z analizy klinicznej producenta Avonex)

Punkt końcowy	Badanie	Avonex (A)	Betaferon (B)	Rebif (R)	p
Redukcja średniej rocznej liczby rzutów w V roku leczenia	Milanese 2005	81%	86%	79%	bd
Średnia roczna liczba rzutów na pacjenta po 5-6 latach	Patti 2006	0,32	0,41	-	A vs B: p=0,43
	Rio 2005	0,27	0,24	0,41	ns
	Trojano 2005	0,64	0,66	0,59	0,16
Odsetek pacjentów wolnych od rzutów w okresie obserwacji	Patti 2006	7,5	7,4	-	ns
	Rio 2005	52	35	39	bd
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu [miesiące]	Patti 2006	17	13	-	0,09
Średni wynik EDSS	Patti 2006	3,22	3,34	-	ns
Średnia zmiana wyniku EDSS	Milanese 2005	0,5	0,5	0,5	ns
	Trojano 2005	0,31	0,57	0,46	ns
Odsetek pacjentów z progresją do SPMS	Milanese 2005	5	0	3	bd
	Patti 2006	32,1	31,5	-	ns
Odsetek pacjentów z progresją choroby (wzrost EDSS \geq 1 pkt)	Patti 2006	38	36	-	ns
	Rio 2005	23	24	35	ns
Utrata pacjentów z badania ogółem [%]	Milanese 2005	27	38	37	ns
	Patti 2006	14,5	15,6		ns
	Rio 2005	12	16	10	ns
	Ruggieri 2003	26	48	38	ns
	Trojano 2005	6	19	7	Przewaga A i R nad B
Utrata pacjentów z badania z powodu progresji choroby	Rio 2005	8	10	3	ns
	Trojano 2005	2	2	2	ns
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	Portaccio 2008	38	22	24	ns
	Ruggieri 2003	16	11	6	ns
Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych	Milanese 2005	3	15	6	Przewaga A nad B
	Patti 2006	0	6,3	-	ns
	Portaccio 2008	14	30	8	Przewaga A nad B
	Rio 2005	0	0	2	ns
	Ruggieri 2003	11	23	28	ns
	Trojano 2005	1	6	2	przewaga A nad B

Długoterminowa ocena kliniczna poszczególnych preparatów IFN β (Avonex, Betaferon, Rebif) wskazuje na ich porównywalną skuteczność, w niektórych badaniach Avonex wykazywał przewagę nad Betaferonem pod względem utraty pacjentów z badania (niższy odsetek utraconych pacjentów).

Raport REBIF

Tabela 25. Podsumowanie wyników badania randomizowanego - IFN β -1a (Rebif) vs placebo (wg analizy klinicznej producenta Rebif – Tabela 62, 15, 21, 22, 24, 26, 28, 31, 35, 37, 41)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	IFN β -1a (Rebif)		placebo	p	RR/RB/Różnica [95%CI]	NNT [95%CI]
			dawka (μ g)	wynik				
Częstość rzutów choroby (średnia liczba rzutów na pacjenta)	PRISM-2	2 lata	22	1,82	2,56	<0,005	-	-
			44	1,73				
Procentowa redukcja liczby rzutów vs placebo	PRISM-2	2 lata	22	27%	nd	<0,005	-	-
			44	33%				
Odsetek pacjentów z ≥ 3 rzuty choroby	PRISM-2	2 lata	22	28%	45%	-	RR=0,62 [0,47;0,82]	6 [4;14]
			44	28%				
Odsetek pacjentów bez umiarkowanych lub ciężkich rzutów choroby	PRISM-2	2 lata	22	61%	42%	-	RB=1,44 [1,18;1,77]	6 [4;12]
			44	62%				
Wydłużenie mediany czasu do I rzutu choroby vs placebo	PRISM-2	2 lata	22	3 mies.	nd	bd	-	-
			44	5 mies.				
Odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby	PRISM-2	2 lata	22	27%	16%	-	RB=1,68 [1,13;2,52]	10 [6;38]
			44	32%				
Średnia zmiana wyniku wyniku EDSS (\pm SD)	PRISM-2	2 lata	22	0,23 (1,3)	0,48 (1,3)	$\leq 0,05$	Różnica: -0,25 [-50;0]	-
			44	0,24 (1,1)				
Czas do progresji choroby wg skali EDSS – pierwszy kwartył [miesiące]	PRISM-2	2 lata	22	18,5	11,9	<0,005	HR=0,68 [0,48;0,98]	
			44	21,3				
Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby wg skali EDSS	PRISM-2	2 lata	22	70,3%	61,7%	-	RB=1,14 [0,99;1,33]	-
			44	73,2%				
Odsetek pacjentów z pogorszeniem niewydolności ruchowej (wzrost AI o 2p. ^a)	PRISM-2	2 lata	22	12%	13%	ns	-	-
			44	7%				
Zmiany w obrazie MRI – BOD (mediana procentowej zmiany)	PRISM-2	2 lata	22	-1,2%	10,9%	p<0,0001		
			44	-3,8%				
Liczba aktywnych zmian chorobowych wg pomiaru T2 MRI (różnica względem placebo)	PRISM-2	2 lata	22	-67%	-	p<0,0001		
			44	-78%				

^awzrost punktacji w skali AI utrzymujący się przynajmniej przez 3 miesiące

W badaniu randomizowanym PRISM-2, w 2 letnim okresie obserwacji, w grupie przyjmującej IFN β -1a (Rebif) w porównaniu do grupy placebo zaobserwowano statystycznie istotną: mniejszą częstość rzutów choroby, procentową redukcję rzutów, niższy odsetek pacjentów z ≥ 3 rzuty choroby, wyższy odsetek pacjentów bez umiarkowanych lub ciężkich rzutów choroby, wyższy odsetek pacjentów wolnych od rzutów choroby, dłuższy czas do progresji choroby wg skali EDSS, wyższy odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby wg skali EDSS (różnica istotna statystycznie tylko dla dawki 44 μ g), zmniejszenie obciążenia chorobą (BOD) w zakresie zmian w obrazie MRI.

Tabela 26. Efektywność kliniczna IFNβ-1a (Rebif) w kolejnych latach obserwacji w poszczególnych grupach pacjentów (wg analizy klinicznej producenta Rebif – Tabela 17, 18, 43, 44).

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (rok leczenia)	Grupa dłużej leczona IFNβ-1a (Rebif)		Grupa krócej leczona IFNβ-1a (Rebif)	
			IFN-22	IFN-44	PL/IFN-22	PL/IFN-44
Liczba rzutów choroby na pacjenta na rok [95%CI]	PRISM-4	I	bd	0,92	bd	bd
		II		0,82		
		III		0,57		
		IV		0,44		
	PRISM-LTFU (kohorta LTFU)	I-II	0,91 [0,79;1,03]	0,87 [0,77;1,00]	1,28 [1,14;1,42]	
		II-IV	0,62 [0,53;0,73]	0,55 [0,46;0,65]	0,64 [0,53;0,75]	
		IV-VIII	0,36 [0,31;0,42]	0,41 [0,35;0,47]	0,39 [0,34; 0,46]	
	I-VIII	0,58 [0,53; 0,62]	0,59 [0,53;0,63]	0,71 [0,65;0,76]		
Zmiany w obrazie MRI - BOD – mediana rocznej procentowej zmiany od wartości wyjściowej	PRISM-LTFU (kohorta LTFU)	I-II	-0,72%	-2,84%	6,50% ^b	
		II-IV	2,26%	1,18%	1,69%	
		IV-VIII	2,30%	1,65%	1,65%	
		I-VIII	2,37%	0,65%	3,34%	
BVP – mediana procentowej zmiany od wartości wyjściowej	PRISM-LTFU (kohorta LTFU)	I-II	-0,56%	-0,88% IFN-44 vs PL: p=0,010 IFN-44 vs IFN-22: p=0,009	-0,59% ^b	
		II-IV	-0,49%	-0,42%	-0,85%	
		IV-VIII	-0,68%	-0,39%	-0,51%	
		I-VIII	-0,52%	-0,52%	-0,51%	

W kolejnych latach obserwacji u pacjentów przyjmujących IFNβ-1a (Rebif), zarówno w grupie dłużej leczonej (przyjmującej IFNβ-1a od początku badania), jak i w grupie krócej leczonej (przyjmującej przez pierwsze dwa lata badania placebo), zaobserwowano spadek liczby rzutów choroby przypadających na jednego pacjenta na rok. Nieznaczne zmniejszenie obciążenia chorobą (BOD) w zakresie zmian w obrazie MRI widoczne było jedynie w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia w grupie od początku przyjmującej IFNβ-1a, w kolejnych dwóch latach nieco wzrosło, aby następnie osiągnąć stabilizację.

Objętość tkanki mózgu (BVP) w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia w grupie IFN-44 zmniejszyła się w większym stopniu niż w grupie IFN-22 i grupie placebo, co wg autorów badania oznacza pseudoatrofię związaną z przeciwzapalnym działaniem IFNβ-1a w grupie IFN-44, w kolejnych latach zaobserwowano stabilizację tego punktu końcowego.

Tabela 27. Efektywność kliniczna IFNβ-1a (Rebif) - grupa dłużej leczona (przyjmująca IFNβ-1a od początku badania) vs grupa krócej leczona (po 2 latach stosowania placebo przejście na IFNβ-1a) (wg analizy klinicznej producenta Rebif – Tabela 16, 23, 27, 32, 36, 42).

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (rok leczenia)	Grupa dłużej leczona IFNβ-1a (Rebif)		Grupa krócej leczona IFNβ-1a (Rebif)	
			IFN-22	IFN-44	PL/IFN-22	PL/IFN-44
Liczba rzutów choroby na pacjenta na rok [95%CI]	PRISM-4	I-IV	0,80	0,72	0,99	1,06
			IFN-22 vs PL/IFN22: p<0,001	IFN-44 vs PL/IFN-44: p<0,001	IFN-22 vs IFN-44: p=0,069	
		III-IV	0,64	0,52	0,64	0,71
			IFN-22 vs PL/IFN-22: p=0,946	IFN-44 vs PL/IFN-44: p=0,014	IFN-22 vs IFN-44: p=0,025	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (rok leczenia)	Grupa dłużej leczona IFNβ-1a (Rebif)		Grupa krócej leczona IFNβ-1a (Rebif)	
			IFN-22	IFN-44	PL/IFN-22	PL/IFN-44
	PRISM-LTFU	I-VIII	0,63 IFN-22 vs PL/IFN: RR=0,81, p<0,001	0,60 IFN-44 vs PL/IFN: RR=0,73, p=0,014	0,78	
Wystąpienie rzutu choroby	PRISM-4	I-IV	IFN-22 vs PL/IFN-22: RR=0,76 [0,67;0,86], p<0,001	IFN-44 vs PL/IFN-44 RR=0,70 [0,59;0,82], p<0,001	IFN-22 vs IFN-44: RR=0,88 [0,76;1,01], p=0,069	
		III-IV	IFN-22 vs PL/IFN-22: RR=1,01 [0,80;1,28], p=0,946	IFN-44 vs PL/IFN-44 RR=0,73 [0,58;0,94], p=0,014	IFN-22 vs IFN-44: RR=0,79 [0,64;0,97], p=0,025	
Brak rzutu choroby – odsetek pacjentów	PRISM-4	I-IV	14,4% IFN-22 vs PL/IFN: RB=2,06 [1,08;3,95], p=0,016 , NNT=14 [7;118]	19,0% IFN-44 vs PL/IFN: RB=2,75 [1,49;5,12], p<0,001 , NNT=9[6;20]	6,7% IFN-22 vs IFN-44: p=0,159	
	PRISM-LTFU (kohorta LTFU)	I-VIII	8,1% IFN-22 vs PL/IFN: RB=1,25 [0,53;2,98], p=ns	15,4% IFN-44 vs PL/IFN: RB=2,37 [1,12;5,10] , NNT=12 [6;77]	6,5%	
Progresja choroby wg EDSS – mediana czasu [lata]	PRISM-LTFU	I-VIII ^a	5,2 [3,5;7,0] IFN-22 vs PL/IFN: p=0,379, HR=0,89	7,2 [5,4;8,9] IFN-44 vs PL/IFN: p=0,119, HR=0,80	4,0 [1,7;6,3] IFN-22 vs IFN-44: p=0,33	
Niewystąpienie progresji choroby wg EDSS – odsetek pacjentów	PRISM-4	I-IV	51% IFN-22 vs PL/IFN: RB=1,11 [0,89;1,39], p=ns	56% IFN-44 vs PL/IFN: RB=1,21 [0,98;1,51], p=0,070	46% IFN-22 vs IFN-44: p=ns	
Zmiany w obrazie MRI - BOD – mediana procentowej zmiany	PRISM-4	I-IV	3,4% IFN-22 vs PL/IFN-22: p=0,113	-6,2% IFN-44 vs PL/IFN-44: p=0,003	7,2%	9,7%
		III-IV	3,9% IFN-22 vs PL/IFN-22: p=0,024	1,6% p=ns	-2,6%	-5,1%
	PRISM-LTFU	I-VIII	17,4% IFN-22 vs PL/IFN-22: p=0,114	5,0% IFN-44 vs PL/IFN-44: p=0,002	24,5%	

PL/IFN – grupa przechodząca z placebo na IFNβ-1a po dwóch latach od rozpoczęcia badania; BOD - pogorszenie obciążenia chorobą; BVP – Objętość tkanki mózgu

^a scenariusz 1: cenzorowanie podczas ostatniej oceny neurologicznej

^b dotyczy grupy przyjmującej w tym okresie wyłącznie placebo

W grupie dłużej leczonej IFNβ-1a (Rebif), tj. przyjmującej IFNβ-1a od początku badania, w porównaniu do grupy krócej leczonej, tj. grupy, która po 2 latach stosowania placebo przeszła na IFNβ-1a, zaobserwowano:

- w ciągu 4 lat obserwacji (PRISM-4): statystycznie istotne zmniejszenie liczby rzutów choroby na pacjenta na rok, obniżenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby, wyższy odsetek pacjentów bez rzutu choroby, zmniejszenie obciążenia chorobą (BOD) w zakresie zmian w obrazie MRI (tylko dla większej dawki IFNβ-1a – 44μg);
- w ciągu 8 lat obserwacji (PRISM-LTFU): statystycznie istotne zmniejszenie liczby rzutów choroby na pacjenta na rok, obniżenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby (tylko dla większej dawki IFNβ-1a – 44μg), zmniejszenie obciążenia chorobą (BOD) w zakresie zmian w obrazie MRI (tylko dla większej dawki IFNβ-1a – 44μg).

Tabela 28. Wyniki badań obserwacyjnych – długoterminowa efektywność IFN β (wg analizy klinicznej producenta Rebif – Tabele 19, 20, 30, 33, 34, Rozdz. 2.5.1.1, 2.5.3, 2.5.4.1, 2.5.4.2, 2.5.8)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji/ rok leczenia	N	IFN β -1a (Rebif)		IFN β (bez podziału na preparaty)	
				IFN-22	IFN-44		
Liczba rzutów choroby na pacjenta na rok [95%CI]	Rio 2005	I	131	0,31 (\pm 0,74)		-	
		II	103	0,30 (\pm 0,60)		-	
		III	62	0,32 (\pm 0,62)		-	
		IV	46	0,41 (\pm 0,72)		-	
		V	17	0,41 (\pm 0,80)		-	
	Sorensen 2006	I	IFN-22: n=279	0,41 [0,35;0,51]	1,22 [0,86;1,67]	-	
		II	IFN-44: n=38	0,42 [0,32;0,57]	0,90 [0,50;1,49]	-	
	Trojano 2005	po II	IFN-22: n=360 IFN-44: n=73	0,55	0,53	-	
		po IV		0,59	-	-	
powyżej IV		0,41		-	-		
Pogorszenie częstości rzutów choroby względem pacjentów leczonych <2lata	Trojano 2006	II-IV	817	-		HR=0,62 [0,48;0,82], p=0,001	
		powyżej IV	408	-		HR=0,19 [0,14;0,27], p<0,001	
Brak rzutu choroby – odsetek pacjentów	Rio 2005	po II	103	59%		-	
		po IV		39%		-	
	Pozzilli 2005	średnio 4,3 lat	242	-		44,6%	
Zmiana wyniku EDSS \geq 1 – odsetek pacjentów	Pozzilli 2005	średnio 4,3 lat	242	-		25,2%	
	Rio 2005	po II	103	18,6%		-	
		po IV		34,8%		-	
Prawdopodobieństwo zmiany wyniku EDSS	Sorensen 2006	3 lata	IFN-22: n=1037 IFN-44: n=162	\geq 1	0,32	0,47	-
				\geq 2	0,13	0,26	-
				do uzyskania 6	0,07	0,15	-
Zmiana wyniku EDSS	Trojano 2005	po II	IFN-22: n=360 IFN-44: n=73	0,17	0,20	-	
		po III		0,27	0,25	-	
		po IV		0,46 p<0,001 ^a	-	-	
		powyżej IV		0,41	-	-	
	Trojano 2006	II-IV	817	-		HR=0,78 [0,62;0,98], p=0,031	
		powyżej IV	408	-		HR=0,23 [0,17;0,30], p<0,001	
Zmiana wyniku EDSS wraz z wystąpieniem \geq 2 rzutów choroby	Pozzilli 2005	średnio 4,3 lat	242	-		11,1%	
Stabilizacja lub poprawa wyniku EDSS – odsetek pacjentów	Pozzilli 2005	średnio 4,3 lat	242	-		71,4%	
Aktywne zmiany chorobowe wg pomiaru T2 MRI – odsetek pacjentów	Pozzilli 2005	początek leczenia	101	-		43,5%	
		po I		-		16,8%	

^a względem wartości wyjściowej

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Tabela 29. Efektywność kliniczna IFN β u pacjentów pediatrycznych (wg publikacji Banwell 2011, Ghezzi 2010a, Ghezzi 2010b).

Publikacja	Liczba pacjentów	Średni wiek wystąpienia I rzutu choroby SM [lata]	Średni czas do podjęcia leczenia [miesiące]	Średni czas trwania leczenia [miesiące]	Efekty kliniczne		
					Roczny wskaźnik rzutów		Inne
					przed leczeniem	IFN- β	
Avonex							
Waubant 2001	9	11	36	17	Brak wpływu na częstość rzutów		Niepowodzenie leczenia u 44%
Pakdaman 2006	16 (8 leczonych)	bd	bd	48	Znacząco mniej rzutów		Znacząco mniej postępowania niesprawności, mniej nowych zmian w obrazie MRI
Ghezzi 2009a	77	11,4	23,3	536	2,5	0,4	Brak zmian końcowego EDSS, 26% pacjentów utraconych z follow-up lub przerwało terapię (po 3,9 roku), u 30% pacjentów zmiana terapii (średni follow-up 5,3 roku)
Rebif							
Tenembaum 2006	24	9,4	40,3	44,4	1,75	0,21	Stabilne EDSS, obniżenie EDSS u pacjentów ≤ 10 roku życia
Pohl 2005	51	13,4	24	21,6	1,9	0,8	Stabilizacja punktacji EDSS u 94% pacjentów
Rebif/ Betaferon							
Ghezzi 2009a	39	12,6	19,0	59,9	3,2	0,9	Brak zmian końcowego EDSS, U 64% pacjentów zmiana terapii (średni follow-up 3,6 roku)
Betaferon							
Banwell 2006	43	10,9	25,4	29,2	1,53	1,04	Stabilne EDSS
Avonex /Rebif /Betaferon							
Mikaeloff 2001	13/2/1	13,1	27	12	1,22	1,63	Niepowodzenie leczenia 25%; stabilne EDSS podczas końcowego follow-up
Mikaeloff 2008	12/9/3	11,0	52,8	17,1	bd	bd	Znaczące opóźnienie kolejnych ataków; rzadsze występowanie zaostrzeń choroby (różnica nieistotna statystycznie)

Pokryszko-Dragan 2010

W ostatnich latach, wraz z coraz powszechniejszym stosowaniem leków immunomodulujących i podkreśleniem ich maksymalnej skuteczności we wczesnym okresie choroby, wzrosło zainteresowanie możliwościami zastosowania takiego leczenia w dziecięcej i młodzieńczej postaci SM [Młodzikowska-Albrecht 2005, Śmigielska-Kuzia 2004, Mikaeloff 2001, Tenembaum 2001]. Badania oceniające efekt leczenia interferonem β (IFN β) lub octanem glatirameru u pacjentów poniżej 16 r.ż. wykazały spadek częstości rzutów i stabilizację stopnia niepełnosprawności w trakcie terapii [Mikaeloff 2001, Pohl 2004, Ghezzi 2005]. Podkreślano dobrą tolerancję leków (...). Konieczne są dalsze badania wielośrodkowe, określające szczegółowe wskazania do leczenia immunomodulacyjnego w dziecięcej i młodzieńczej postaci SM. Wydaje się, że rozszerzenie takiego leczenia na najmłodszą grupę pacjentów jest uzasadnione i może przynieść wiele korzyści.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Raport COPAXONE

Tabela 30. Utrata pacjentów z badania – octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1b (IFNβ-1b) 250μg (wg analizy klinicznej producenta Copaxone® - Tabela 22,23, wykres 3).

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]
			GA (20mg)	IFNβ-1b (250μg)	
Utrata pacjentów z badania ogółem [%]	BEYOND	2 lata	16	12	1,44 [1,02; 2,01]
	BECOME		21	31	0,59 [0,18; 1,90]
	metaanaliza				
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych [%]	BEYOND	2 lata	2	1	1,24 [0,44; 3,25]

Wyniki metaanalizy badań BEYOND i BECOME nie wykazały statystycznie istotnych różnic między grupą przyjmującą octan glatirameru a grupą przyjmującą interferon beta-1b dla punktu końcowego utrata pacjentów z badania ogółem (pomimo zaobserwowania różnicy na niekorzyść octanu glatirameru w badaniu BEYOND). W badaniu BEYOND nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic dla punktu końcowego rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych.

Tabela 31. Działania niepożądane w badaniu BEYOND – octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1b (IFNβ-1b) 250μg (wg analizy klinicznej producenta Copaxone® - Tabela 25).

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	
	GA (20mg)	IFNβ-1b (250μg)			
Ciężkie działania niepożądane	13	11	1,16 [0,80; 1,66]	-	
Choroby grypopodobne	6	40	0,09 [0,05; 0,13]	3 [3; 4]	
Gorączka	5	9	0,48 [0,27; 0,80]	23 [14; 61]	
Każda reakcja w miejscu wstrzyknięcia	58	48	1,50 [1,19; 1,91]	10 [7; 23]	
W miejscu wstrzyknięcia	reakcja	24	22	1,13 [0,86; 1,49]	-
	rumień	18	18	0,97 [0,71; 1,31]	-
	ból	17	8	2,19 [1,53; 3,14]	13 [9; 22]
	świąd	8	1	6,60 [3,33; 14,56]	16 [11; 25]
	stwardnienie	5	1	5,92 [2,38; 16,69]	27 [17; 51]
	obrzęk	4	1	3,27 [1,38; 8,14]	41 [22; 119]
	podrażnienie	3	1	2,40 [0,98; 5,96]	-
Bóle głowy	27	32	0,82 [0,63; 1,06]	-	
Zmęczenie	21	22	0,98 [0,73; 1,30]	-	
Zapalenie części nosowej gardła	24	18	1,42 [1,06; 1,89]	18 [10; 83]	
Depresja	14	17	0,82 [0,59; 1,14]	-	
Podwyższona aktywność ALT	4	11	0,30 [0,16; 0,52]	14 [10; 22]	
Podwyższona aktywność AspAT	3	9	0,27 [0,13; 0,52]	17 [12; 28]	
Bóle stawów	11	14	0,78 [0,54; 1,13]	-	
Grypa	10	11	0,95 [0,64; 1,40]	-	

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
	GA (20mg)	IFNβ-1b (250μg)		
Ból pleców	11	12	0,99 [0,68; 1,43]	-
Parestezje	16	14	1,15 [0,82; 1,60]	-
Zakażenia dróg moczowych	11	10	1,03 [0,70; 1,52]	-
Bezsenność	7	12	0,54 [0,34; 0,83]	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	11	9	1,24 [0,83; 1,83]	21 [13; 60]
Ból kończyn	13	11	1,23 [0,85; 1,76]	-
Podwyższona aktywność GGT	1	6	0,13 [0,03; 0,36]	19 [14; 28]
Niedoczulica	10	9	1,17 [0,78; 1,74]	-
Nudności	11	9	1,20 [0,81; 1,77]	-

W badaniu BEYOND w grupie przyjmującej **octan glatirameru** w porównaniu do grupy przyjmującej **interferon beta-1b** zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, każda reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból, świąd, stwardnienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: choroby grypopodobne, gorączka, podwyższona aktywność ALT, AspAT, GGT.

Tabela 32. Utrata pacjentów w badaniu REGARD – octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1a (IFNβ-1a) 44μg (wg analizy klinicznej producenta - Tabela 40, 41).

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]
			GA (20mg)	IFNβ-1a (44μg)	
Utrata pacjentów z badania ogółem [%]	REGARD	2 lata	13	17	0,74 [0,48; 1,12]
Rezygnacja z badania z powodu działań niepożądanych [%]			5	6	0,84 [0,42; 1,64]

Tabela 33. Działania niepożądane w badaniu REGARD - octan glatirameru (GA) 20 mg vs interferon beta-1a (IFNβ-1a) 250μg (wg analizy dla Copaxone® - Tabela 42).

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]	NNT/ NNH [95% CI]
	GA (20mg)	IFNβ-1a (44μg)		
Ciężkie działania niepożądane				
Choroby grypopodobne	1	31	0,03 [0,01; 0,07]	4 [3; 4]
Gorączka	4	6	0,60 [0,28; 1,25]	-
W miejscu wstrzyknięcia	natychmiastowa reakcja	5	41,73 [4,94; infinity]	-
	rumień	30	0,94 [0,68; 1,29]	-
	ból	14	1,17 [0,75; 1,83]	-
	świąd	20	11,66 [5,49; 28,36]	6 [5; 8]
	stwardnienie	7	2,95 [1,31; 7,28]	24 [14; 71]
	obrzęk	11	11,89 [4,24; 46,01]	10 [8; 15]
zasinienie	10	9	1,19 [0,71; 2,01]	-
Bóle głowy	9	19	0,43 [0,27; 0,67]	10 [7; 20]

Działanie niepożądane	Odsetek pacjentów [%]		OR [95% CI]	NNT/ NNH [95% CI]
	GA (20mg)	IFNβ-1a (44μg)		
Zmęczenie	-	-	-	-
Zapalenie części nosowej gardła	12	9	1,36 [0,82; 2,25]	-
Depresja	6	8	0,73 [0,39; 1,34]	-
Podwyższona aktywność ALT	1	6	0,23 [0,07; 0,64]	28 [15; 110]
Podwyższona aktywność AspAT	-	-	-	-
Bóle stawów	6	5	1,26 [0,63; 2,53]	-
Grypa	6	5	1,26 [0,63; 2,53]	-
Ból pleców	7	7	1,06 [0,58; 1,96]	-
Parestezje	-	-	-	-
Zakażenia dróg moczowych	5	5	1,21 [0,59; 2,50]	-
Bezsenna				-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	7	4	1,89 [0,95; 3,89]	-
Ból kończyn	-	-	-	-
Podwyższona aktywność GGT	-	-	-	-
Niedoczulica	-	-	-	-
Nudności	8	7	1,15 [0,63; 2,10]	-
Zapalenie zatok	8	5	1,69 [0,89; 3,29]	-
Niepokój	3	6	0,52 [0,22; 1,14]	-
Bóle mięśni	2	6	0,36 [0,14; 0,84]	28 [15; 110]
Duszność	6	1	5,87 [1,96; 23,63]	-

W badaniu REGARD W grupie przyjmującej **octan glatirameru** w porównaniu do grupy przyjmującej **interferon beta-1a** zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: świąd, stwardnienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; natomiast niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły: choroby grypopodobne, bóle głowy, podwyższona aktywność ALT, bóle mięśni.

Badania GA vs placebo: BR-1, 9001E, 9003 - Cytat z analizy producenta preparatu Copaxone (s. 75):

Wśród najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie trwania badań klinicznych z grupą kontrolną placebo odnotowano reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Badania z długim horyzontem czasowym (> 5 lat) - Cytaty z analizy producenta preparatu Copaxone (s. 81-82):

Debouverie 2007

Działania niepożądane wystąpiły u 87,3% pacjentów. W 81% były to reakcje w miejscu wstrzyknięcia (dyskomfort, zaczerwienienie lub stwardnienie) natomiast u 49,3% badanych, natychmiastowe reakcje po podaniu (układowe), składające się z uderzeń gorąca, ucisku w klatce piersiowej i duszności, kołatania serca, i odczucia niepokoju. Wystąpienie działań niepożądanych, było powodem rezygnacji z badania u 4,9% pacjentów.

Miller 2008

Oceniono, że stosowanie octanu glatirameru jest terapią bezpieczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów. Ponad połowa z nich w trakcie leczenia doświadczyła reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie). Pośród sześciu pacjentów, którzy stosowali terapię do 22 lat, 1 zgłosił samodzielnie dwukrotne wystąpienie lipoatrofii, 3 ponad czterokrotne, 1 brak, jednakże u żadnego z nich nie wystąpiła martwica skóry.

Sindic 2005

(...) 17% chorych zgłaszało działania niepożądane charakterystyczne dla octanu glatirameru (7 pacjentów - związane z progresją choroby, 5-niespecyficzne, 4 -duszność lub uderzenia gorąca, 3 - infekcje, 1- reakcja w miejscu wstrzyknięcia, 2 - depresja, 2 - skurcz mięśnia, 1 - astma, 1 - torbiel, 1 - ból głowy, 1 - pocenie).

US Pivotal Trial

W długofalowej ocenie bezpieczeństwa nie wyróżniono specyficznych działań niepożądanych ujawniających się dopiero na skutek długiego podawania GA. (...)

Działania niepożądane, które uważano za związane z leczeniem były zgodne z charakterystyką produktu leczniczego: reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, ból, guzki, obrzęk) oraz objawy związane z natychmiastową reakcją po wstrzyknięciu (np. rozszerzenie naczyń krwionośnych, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca, tachykardia lub duszność). Nic nie wskazywało by u pacjentów poddanych terapii octanen glatirameru wystąpiły zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego, wątroby lub czynności nerek, jak również immunosupresja, choroba nowotworowa lub inne choroby autoimmunologiczne. Jedyne zaobserwowany zgon, który nastąpił z powodu niewydolności oddechowej w zapaleniu płuc, nie był uważany za związany z GA.

PSUR - Cytaty z analizy producenta preparatu Copaxone (s. 91-93):

Dodatkową analizę bezpieczeństwa octanu glatirameru przeprowadzono w oparciu o raport zbiorczy (ang. Summary Bridging Report) ze stycznia 2009, dostarczony przez firmę Teva PharmaceuticalsR. Udostępnione opracowanie łączy informacje przedstawione w trzech rocznych raportach PSUR (ang. Periodic Safety Update Report) i obejmuje okres od 1 grudnia 2005 r. do 30 listopada 2008.

(...)

Działania niepożądane wymienione w CCDS (ang. Company Core Data Sheet) obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które obserwowane są bardzo często. Natychmiastowa reakcja po podaniu leku występowała rzadziej, i składała się z jednego lub więcej objawów takich jak: rozszerzenie naczyń, bóle w klatce piersiowej, duszność, kołatanie serca lub tachykardia. Objawy zwykle ustępowały samoistnie.

W okresie objętym niniejszym raportem zbiorczym w obrębie indywidualnych opisów przypadków (ang. Individual Case Histories), odnotowano około 9317 zdarzeń zaobserwowanych (u 3534 osób).

(...)

W oparciu o przedstawiony raport zbiorczy można stwierdzić, że Copaxone jest lekiem na ogół dobrze tolerowanym przez pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (dawka 20 mg podskórnym, raz na dobę). Autorzy raportu nie odnotowali nowych kwestii z zakresu bezpieczeństwa, które należałoby włączyć do arkusza CCDS.

Raport AVONEX

Cytaty z analizy producenta preparatu Avonex (s. 9-10):

Wykazano istotną statystycznie przewagę Avonexu nad Betaferonem pod względem:

- utraty pacjentów z badania ogółem (6% vs 19%; $p < 0,05$),
- utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych:
 - o w 4-letnim okresie obserwacji (14% vs 30%; RR = 0,45 [0,23; 0,89]),
 - o w 5-letnim okresie obserwacji (3% vs 15%; RR = 0,17 [0,05; 0,59]),
 - o w 6-letnim okresie obserwacji (1% vs 6%; RR = 0,21 [0,08; 0,55]).

W grupie leczonej Avonexem wyższy był odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu braku skuteczności niż w grupie Betaferonu, jednakże w żadnym badaniu różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej – w jednym różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej (RR = 1,55 [0,99; 2,44]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy Avonexem a Rebifem w żadnym z analizowanych punktów końcowych dotyczących utraty z badania (tj. ogółem, z powodu działań niepożądanych, jak również z powodu braku skuteczności).

W grupie Avonexu istotnie statystycznie częściej występowały bóle głowy w porównaniu z grupą Betaferonu, natomiast w grupie Betaferonu i Rebifu częściej raportowano przypadki reakcji w miejscu wkłucia. Nie stwierdzono istotnych różnic odnośnie występowania pozostałych działań niepożądanych.

Raport REBIF

Tabela 34. Działania niepożądane w badaniu PRISM-2 - IFN β -1a (Rebif) vs placebo (wg analizy klinicznej producenta Rebif – Tabela 62)

Punkt końcowy	Badanie	Czas obserwacji	IFN β -1a (Rebif)		placebo	RR [95%CI]	NNH [95%CI]
			dawka(μ g)	wynik			
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	PRISM-2	2 lata	22	3,2	1,1	2,97 [0,70;12,76]	-
			44	4,9		4,57 [1,13;18,62]	27 [13;230]
Objawy grypopodobne			22	56	51	1,03 [0,73;1,47]	-
			44	59		1,13 [0,80;1,60]	-
Reakcje w miejscu iniekcji			22	31	13	2,43 [1,60;3,74]	6 [4;10]
			44	35		2,71 [1,79;4,14]	5 [4;8]
Zapalenie w miejscu iniekcji			22	66	15	4,42 [3,13;6,34]	2 [2;3]
			44	66		4,39 [3,11;6,31]	2 [2;3]
Gorączka			22	25	16	1,55 [1,03;2,34]	12 [6; 151]
			44	28		1,76 [1,19;2,63]	9 [5;27]
Depresja			22	21	28	0,74 [0,52;1,06]	-
			44	24		0,86 [0,61;1,21]	-
Zgony	22	0,5	0,5	0,99 [0,10;9,44]	-		
	44	0		0,34 [0,03;4,09]	-		

Kolejne lata obserwacji - cytaty z analizy klinicznej producenta preparatu Rebif (s. 157-158):

W trakcie kolejnych lat trwania badania PRISMS (od momentu rozpoczęcia do końca 6-go roku) częstość występowania reakcji z miejsca iniekcji utrzymywała się na podobnym poziomie (około 30%) i tylko nieznacznie różniła się pomiędzy grupami stosującymi mniejszą lub większą dawkę interferonu beta-1a (nieznacznie więcej chorych stosujących dawkę 44 μ g miało reakcje w miejscu iniekcji). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej (PRISMS-LTFU) odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym był mniejszy – wynosił 23,6%.

W ciągu pierwszych dwóch lat badania PRISMS zapalenie w miejscu iniekcji wystąpiło u 66% pacjentów stosujących interferon beta-1a, zarówno w dawce 22 μ g, jak również 44 μ g. Po dłuższym leczeniu (kolejne lata badania PRISMS) odsetek pacjentów z tym działaniem niepożądanym był coraz mniejszy – w końcowym etapie (PRISMS-LTFU) wynosił 18%.

W trakcie dwóch pierwszych lat leczenia, 20% i 23% chorych, odpowiednio w grupie z interferonem beta-1a w dawce 22 μ g i 44 μ g, odczuwało bóle w miejscu iniekcji. W kolejnych latach leczenia (3 i 4 rok badania PRISMS-4) odsetek ten zmniejszył się i wynosił odpowiednio 15% i 14% pacjentów.

Zarówno w trakcie pierwszych lat leczenia, jak również w kolejnych dwóch latach (3 i 4 rok) stosowania interferonu beta-1a (na podstawie PRISMS-2 i PRISMS-4), depresja występowała u podobnego odsetka pacjentów – u około 23% pacjentów (zakres, 21%-25%), bez względu na wielkość admini-strowanej dawki (22 μ g lub 44 μ g). W końcowym etapie badania, depresja odnotowana została tylko u jednego (0,4%) pacjenta.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych (ból głowy, objawy grypopodobne, niezbyt nosa, zmęczenie, ból mięśni, sztywność, gorączka) wykazano zmniejszanie się częstości ich występowania w czasie. W trakcie dwóch pierwszych lat badania PRISMS u większego odsetka pacjentów odnotowywano powyższe działania niepożądane, natomiast w kolejnych latach tego badania występowały one u coraz mniejszego odsetka chorych. Ból głowy, sztywność i gorączka występowała częściej w grupie osób stosujących większą dawkę

interferonu beta-1a (44 µg) niż mniejszą (22 µg). Natomiast pozostałe działania niepożądane występowały u podobnego odsetka chorych z grup leczonych jedną z dwóch dawek leku.

W trakcie badania PRISMS odnotowano dwa zgony w grupie pacjentów stosujących interferon beta-1a w dawce 22 µg, jeden w ciągu pierwszych dwóch lat (PRISMS-2) i jeden w kolejnych latach (PRISMS-4). Żaden z pacjentów leczonych większą dawką leku nie zmarł. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy badania PRISMS podali informację, że żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem.

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

POPULACJA PEDIATRYCZNA

Tabela 35. Działania niepożądane IFN-β u pacjentów pediatrycznych (wg publikacji Banwell 2011, Ghezzi 2010a, Ghezzi 2010b).

Działania niepożądane	Odsetek pacjentów [%]								
	IFNβ-1a					Rebif/ Betaferon	IFNβ-1b Betaferon	IFNβ	
	Avonex		Rebif					Avonex / Rebif /Betaferon	
	Waubant 2001	Pakdaman 2006	Ghezzi 2009a	Tenembaum 2006	Pohl 2005	Ghezzi 2009a	Banwell 2006	Mikaeloff 2001	Mikaeloff 2008
Objawy grypopodobne	44	brak znaczących działań niepożądanych	24,7	58	65	7,7	35	69	nie oceniano
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	11		6,5	75	71	18	20,9	19	
Ból głowy	-		9,5	-	-	7,7	-	-	
Ból mięśni/stawów	-		9,1	17	-	5,1	-	-	
Zmęczenie	-		6,5	-	-	2,8	-	-	
Nieprawidłowy poziom enzymów wątrobowych	-		5,2	33	35	-	21	6	
Zaburzenia czynności tarczycy	-		10,4	-	-	-	-	-	
Nieprawidłowa liczba krwinek	-		-	-	39	-	-	-	
Limfopenia	-		1,3	-	-	7,7	-	-	
Objawy żołądkowo-jelitowe	-		-	-	10	-	-	-	
Mdłości	-		-	-	-	2,8	-	-	
Zaburzenia psychologiczne	-		2,6	-	-	-	-	-	
Przerwanie leczenia	-	0	56 ^a	8	18	64 ^b	58	25	
Poważne zdarzenia niepożądane	-	-	-	8 ^c	4 ^d	-	0	-	

^a 26% pacjentów utraconych z follow-up lub przerwało terapię (po 3,9 roku), 30% pacjentów zmiana terapii (follow-up średnio 5,3 roku)

^b u 64% pacjentów zmiana terapii (follow-up średnio 3,6 roku)

^c 2 poważne zdarzenia niepożądane: zapalenie stawów, próba samobójcza

^d 2 poważne zdarzenia niepożądane: reakcja systemowa, zaburzenia depresyjne

Pokryszko-Dragan 2010

[W badaniach oceniających efekt leczenia interferonem β (IFN β) lub octanem glatirameru u pacjentów poniżej 16 r.ż.] *podkreślano dobrą tolerancję leków. Efekty niepożądane (objawy grypopodobne, niewielka leukopenia lub wzrost aktywności transaminaz we krwi) miały charakter przemijający i tylko w pojedynczych przypadkach stanowiły przyczynę odstąpienia od dalszego leczenia [Młodzikowska-Albrecht 2005, Tenembaum 2001, Ghezzi 2005].*

POZOSTAŁE INFORMACJE

Stenager 2011

U pacjentów z MS obserwuje się zwiększenie ryzyka wystąpienia depresji. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących IFN- β .

Petrova 2010

Wyniki badania obejmującego pacjentów z MS przyjmujących Copaxone, pacjentów z remisją MS nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi, wskazują na względne bezpieczeństwo Copaxone w kontekście oddziaływania na funkcje tarczycy.

Bacir 2009

Zaburzenia w czynności tarczycy objawiające się głównie u pacjentów z MS leczonych IFN β -1b, ale bywają też obserwowane u pacjentów otrzymujących Copaxone (octan glatirameru). Stąd bardzo istotna jest ocena czynności tarczycy u pacjentów z MS, szczególnie u tych, którzy przyjmują długoterminowe leczenie modyfikujące przebieg choroby.

Polman 2010

Powstawanie przeciwciał neutralizujących ma wpływ na efektywność leczenia MS obecnie dostępnymi preparatami IFN β . W przypadku utrzymującego się wysokiego poziomu tych przeciwciał lub braku aktywności innego markera biologicznej aktywności IFN – białka MxA, należy rozważyć zmianę terapii. U pacjentów ze złym stanem, terapia powinna być zmieniona niezależnie od aktywności przeciwciała neutralizujących i markera MxA.

van Gilli 2010

Przeciwciała neutralizujące skierowane przeciw IFN β mogą utrzymywać się już po zakończeniu terapii IFN β i wpływają na kliniczną aktywność choroby. Uwidacznia się to wzrostem częstości rzutów, szybszym postępem niepełnosprawności i jest wspierane obserwacjami, że powrót do terapii IFN β po jej zaprzestaniu wymaga bardziej agresywnego leczenia.

Varoglu 2010

IFN β -1b nie zwiększa ryzyka osteoporozy – nie wpływa na gęstość kości (BMD), nawet u pacjentów przyjmujących sterydy.

Tabela 36. Działania niepożądane wg ChPL.

Działania niepożądane	Interferon beta-1b		Interferon beta-1a		Octan glatirameru
	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często: niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia; rzadko: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych		częstość nieznana: pancytopenia, trombocytopenia	bardzo często: neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość; częstość nieznana: zakrzepowa plamica małopłytkowa/ zespół hemolityczno-mocznicy	często: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*; niezbyt często: leukocytoza, leukopenia, powiększenie śledziony, trombocytopenia, nieprawidłowy obraz limfocytów
Zaburzenia serca	rzadko: kardiomiopatia, tachykardia, uczucie kołatania serca		częstość nieznana: kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca, kołatanie serca, arytmia, tachykardia	-	często: kołatanie serca*, częstoskurcz*; niezbyt często: skurcze przedwczesne serca, bradykardia zatokowa, tachykardia napadowa
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często: nadciśnienie		często: nagle zaczerwienienie; częstość nieznana: rozszerzenie naczyń	częstość nieznana: incydenty zakrzepowo-zatorowe	bardzo często: rozszerzenie naczyń*; niezbyt często: żyłaki
Zaburzenia układu nerwowego	-		bardzo często: ból głowy; często: spastyczność mięśni, niedoczulica; częstość nieznana: objawy neurologiczne, omdlenie ³ , wzmożone napięcie, zawroty głowy, parestezje, drgawki, migrena	bardzo często: ból głowy; częstość nieznana: drgawki, przejściowe objawy neurol. (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów SM	bardzo często: bóle głowy; często: zaburzenia smaku, wzmożone napięcie mięśniowe, migrena, zaburzenia mowy, omdlenie, drżenie*; niezbyt często: zespół cieśni nadgarstka, zaburzenia poznawcze, drgawki, dysgrafia, dysleksja, dystonia, zaburzenia czynności ruchowej, drgawki kloniczne mięśni, zapalenie nerwu, blokada nerwowo-mięśniowa, oczopląs, porażenie, porażenie nerwu kości strzałkowej, osłupienie, zanik widzenia
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często: depresja; rzadko: splątanie, lęk, chwiejność emocjonalna, próby samobójcze		często: depresja, bezsenność; częstość nieznana: próby samobójcze, psychozy, niepokój, splątanie, niestabilność emocjonalna	często: depresja, bezsenność; częstość nieznana: próby samobójcze	bardzo często: niepokój*, depresja; często: nerwowość; niezbyt często: dziwaczne sny, stany splątania, euforia, omamy, wrogość, reakcje maniakalne, zaburzenia osobowości, próby samobójcze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	rzadko: skurcz oskrzeli, duszność		często: wyciek wodnisty z nosa; rzadko: duszność	częstość nieznana: duszność	bardzo często: duszność*; często: kaszel, sezonowy nieżyt nosa; niezbyt często: bezdech, uczucie dławienia, krwawienie z nosa, hiperwentylacja, skurcz krtani, zaburzenia płuca

Działania niepożądane	Interferon beta-1b		Interferon beta-1a		Octan glatirameru
	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często: wymioty, nudności; rzadko: zapalenie trzustki		często: wymioty, biegunka, nudności ²	często: biegunka, wymioty, nudności	bardzo często: nudności*; często: zaburzenia odbytu, zaparcia, próchnica zębów, niestrawność, trudności z przełykaniem, nietrzymanie kału, wymioty*; niezbyt często: zapalenie okrężnicy, polip okrężnicy, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, wrzód przełyku, zapalenie ozębnej, krwotok z odbytu, powiększenie gruczołu ślinowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często: pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie; rzadko: zmiana zabarwienia skóry		często: wysypka, nasilone pocenie się, siniaki; niezbyt często: łysienie; częstość nieznana: obrzęk naczyńioruchowy, świąd, wysypka pęcherzykowa, pokrzywka, nasilenie łuszczycy	często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa; częstość nieznana: obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego, zespół Stevensa-Johnsona, łysienie	bardzo często: wysypka*; często: wylewy podskórne, nadmierne pocenie się, świąd, zaburzenia skóry*, pokrzywka; niezbyt często: obrzęk naczyńioruchowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień guzowaty, guzek skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często: bóle mięśniowe, nadmierne napięcie		często: kurcz mięśni, ból karku, bóle mięśni ² , bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, sztywność mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa; częstość nieznana: układowy toczень rumieniowaty, osłabienie mięśni, zapalenie stawów	często: ból mięśni, ból stawów	bardzo często: ból stawów, ból pleców*; często: ból szyi; niezbyt często: zapalenie stawów, zapalenie kaletki stawowej, ból boku, zanik mięśni, zapalenie kości i stawów
Zaburzenia endokrynologiczne	rzadko: nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy		częstość nieznana: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy	niezbyt często: zaburzenia czynności tarczycy objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy	niezbyt często: powiększenie tarczycy, nadczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	rzadko: zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, jadłowstręt		często: brak łaknienia		często: anoreksja, zwiększenie masy ciała*; niezbyt często: nietolerancja alkoholu, dna moczanowa, hiperlipidemia, zwiększenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krwi

Działania niepożądane	Interferon beta-1b		Interferon beta-1a		Octan glatirameru
	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p>bardzo często: zespół objawów grypopodobnych*, dreszcze*, gorączka*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia*, ból w miejscu wstrzyknięcia;</p> <p>często: martwica w miejscu wstrzyknięcia;</p> <p>rzadko: ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, potliwość</p>		<p>bardzo często: objawy grypopodobne, gorączka², dreszcze², pocenie się²;</p> <p>często: w miejscu wstrzyknięcia: ból, rumień lub siniak; osłabienie², ból, zmęczenie², złe samopoczucie, nocne pocenie się;</p> <p>niezbyt często: uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia;</p> <p>częstość nieznana: w miejscu wstrzyknięcia: odczyn, zapalenie, zapalenie tkanki łącznej¹, ropień, martwica, krwawienie; bóle w klatce piersiowej</p>	<p>bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne;</p> <p>często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka;</p> <p>niezbyt często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, ropień lub naciek w miejscu wstrzyknięcia;</p> <p>częstość nieznana: infekcje w miejscu wstrzyknięcia w tym zapalenie tkanki łącznej</p>	<p>bardzo często: astenia, ból w klatce piersiowej*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia*§, ból*;</p> <p>często: reakcje dreszcze*, obrzęk twarzy*, atrofia w miejscu wstrzyknięcia**, reakcje miejscowe*, obrzęk obwodowy, obrzęk*, gorączka</p> <p>niezbyt często: torbiel, objawy tzw. „dnia następnego”, hipotermia, zapalenie, martwica w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia błony śluzowej</p>
Zaburzenia układu immunologicznego	<p>rzadko: reakcje anafilaktyczne</p>		<p>częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność, pokrzywka, wysypka, wysypka ze świądem)</p>	<p>częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne</p>	<p>często: nadwrażliwość</p>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>niezbyt często: zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT;</p> <p>rzadko: zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zapalenie wątroby</p>		<p>częstość nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby</p>	<p>częstość nieznana: niewydolność wątroby, zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki</p>	<p>często: nieprawidłowe testy czynnościowe wątroby;</p> <p>niezbyt często: kamica żółciowa, powiększenie wątroby</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych/ Zaburzenia układu rozrodczego i piersi/ Cięża, połóg i okres okołoporodowy	<p>rzadko: zaburzenia miesiączkowania</p>		<p>niezbyt często: krwotok maciczny, miesiączkowy</p>	<p>bd</p>	<p>często: nagle parcie na mocz, częstomocz, zatrzymanie moczu;</p> <p>niezbyt często: krwimocz, kamica nerkowa, zaburzenia dróg moczowych, nieprawidłowość moczu, obrzęk piersi, zaburzenia erekcji, opadanie narządów miednicy, bolesny przedłużony wzwód prącia, zaburzenia gruczołu krokowego, nieprawidłowy rozmaz cytologiczny, zaburzenia jąder, krwotok z pochwy, zaburzenia pochwy i sromu, poronienie</p>
Zaburzenia oka, ucha i błędnika	<p>bd</p>		<p>bd</p>	<p>częstość nieznana: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)</p>	<p>często: podwójne widzenie, zaburzenia oczu*, zaburzenia ucha;</p> <p>niezbyt często: zaćma, uszkodzenie rogówki, uczucie suchego oka, krwawienie z gałki ocznej, opadanie powiek, rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia</p>

Działania niepożądane	Interferon beta-1b		Interferon beta-1a		Octan glatirameru
	Betaferon®	Extavia®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
Badania diagnostyczne	rzadko: zmniejszenie masy ciała		często: zmniejszenie liczby: limfocytów, białych krwinek, granulocytów obojętnochłonnych; zmniejszenie hematokrytu, zwiększenie stężenia potasu, azotu mocznikowego we krwi; niezbyt często: zmniejszenie liczby płytek krwi; częstość nieznana: zmniejszenie/ zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	bardzo często: bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz; często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz;	bd
Urazy zatrucia i powikłania po zabiegach	bd		bd	bd	niezbyt często: syndrom poszczepienny
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bd		bd	bd	bardzo często: zakażenie, grypa; często: zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, opryszczka <i>Herpes simplex</i> , zapalenie ucha środkowego, nieżyt nosa, ropień okołozębowy, kandydoza pochwy* niezbyt często: ropień, zapalenie tkanki łącznej, czyracznosc, półpasiec, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	bd		bd	bd	często: łagodny nowotwór skóry, nowotwór; niezbyt często: rak skóry

bd – brak danych

* Ponad 2% (>2/100) większa zapadalność w grupie osób leczonych produktem Copaxone® niż w grupie osób przyjmujących placebo. Działanie niepożądane bez symbolu * oznacza różnicę mniej niż lub równą 2%.

§ Określenie „reakcje w miejscu wstrzyknięcia” (różne rodzaje) dotyczy wszystkich działań niepożądanych występujących w miejscu wstrzyknięcia z wyłączeniem atrofii skóry w miejscu wstrzyknięcia i martwicy w miejscu wstrzyknięcia, które są przedstawione oddzielnie w tabeli.

** Obejmuje określenia, które są związane z miejscowym zanikiem tkanki tłuszczowej w miejscu wstrzyknięcia.

Rzadkie (>1/10000, <1/1000) doniesienia o występowaniu reakcji anafilakoidalnych były zebrane od pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano produkt Copaxone® w niekontrolowanych badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

6.2. Analiza ekonomiczna

Raporty REBIF i AVONEX

W celu określenia efektywności ekonomicznej interferonu beta-1a stosowanego w ramach nowego programu terapeutycznego leczenia stwardnienia rozsianego przeanalizowano i porównano analizy ekonomiczne dostarczone przez producentów preparatów interferonu beta-1a:

- „Rebif (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu nawracająco-zwalniającej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna.” [AW-1a] (raport wykonany przez ██████ w 2011 r. na zlecenie Merck Sp. z o. o.); Raport Rebif
- „Interferon beta-1a (Avonex) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna.” [AW-2] (raport wykonany przez ██████ w 2011 r. na zlecenie Gedeon Richter Plc. S.A.); Raport Avonex

Raport COPAXONE

W celu określenia efektywności ekonomicznej octanu glatirameru stosowanego w ramach nowego programu terapeutycznego leczenia stwardnienia rozsianego przeanalizowano analizę ekonomiczną dostarczoną przez producenta preparatu Copaxone®:

- „Octan glatirameru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego – analiza minimalizacji kosztów”. ██████ Instytut ██████ 2011.

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Raporty REBIF i AVONEX

Celem obydwu analiz ekonomicznych (Raport Rebif i Raport Avonex) było określenie opłacalności terapii interferonem beta-1a pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego dla wydłużonego czasu jej trwania, zgodnie z nowym programem terapeutycznym leczenia stwardnienia rozsianego. W raportach rozważano przedłużenie stosowania interferonu beta-1a z (maksymalnie) 36 miesięcy (najdłuższy okres leczenia interferonem w obecnym TPZ) do (maksymalnie) 60 miesięcy (najdłuższy okres leczenia interferonem w nowym TPZ). Należy więc podkreślić, że analizy ekonomiczne przeprowadzone w raportach dostarczonych przez producenta odnoszą się tylko do jednej z trzech proponowanych zmian w TPZ leczenia SM polegających na:

- 1) zniesieniu punktowego systemu kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie w zakresie punktacji przyznawanej za wiek świadczeniobiorcy,
- 2) wydłużenia czasu leczenia w programie do 5 lat,
- 3) obniżenia wieku kwalifikującego do leczenia w programie – kwalifikacja do leczenia od 12 roku życia.

Populację docelową w analizowanych raportach stanowią zatem dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM (pacjenci od 16 r.ż. – aktualny program leczenia SM). Zakłada się również, że docelowa populacja pozostaje niezmienną (pacjenci są kwalifikowani do leczenia zgodnie z aktualnym punktowym systemem kryteriów kwalifikacji do leczenia w TPZ).¹

W obydwu raportach dokonano porównania efektywności ekonomicznej dla dwóch scenariuszy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnim horyzoncie czasowym:

- 1) scenariusz oceniany (nowy TPZ): leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 5 lat,
- 2) scenariusz aktualny (komparator, obecny TPZ): leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 3 lat; po okresie leczenia chorzy przerywają terapię interferonem i przechodzą na leczenie objawowe – glikokortykosteroidy i klasyczne leki immunosupresyjne. Należy podkreślić, że w Raporcie Rebif

¹W przypadku zmiany populacji należałoby przeprowadzić odrębne analizy ekonomiczne, w których wyznaczono by koszty-użyteczności leczenia dzieci interferonem beta do 5 lat w porównaniu do leczenia objawowego.

rozpatrywano efektywność kosztową interferonu beta-1a w dawce 44 µg lub 22 µg, zaś w Raporcie Avonex rozpatrywano jedynie interferon beta-1a w dawce 44 µg.

Ponadto, w Raporcie Avonex porównywano opłacalność 4-letniego leczenia preparatem Avonex do leczenia 2-letniego oraz dodatkowo przedstawiono wyniki kosztów-efektywności leczenia interferonami beta ogółem (bez względu na podawany preparat) dla różnych czasów trwania terapii (4 lata vs. 2 lata oraz 5 lat vs. 3 lata. Przeprowadzono także analizę minimalizacji kosztów dla porównania terapii interferonami beta-1a (Avonex®, Rebif®) z terapią interferonami beta-1b (Betaferon®).

W Raporcie Avonex analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Raport COPAXONE

Celem opracowania było przeprowadzenie porównawczej **analizy minimalizacji kosztów** octanu glatirameru z interferonem β-1a oraz z interferonem β-1b w leczeniu rzutowo–remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS).

W analizie rozpatrywano dwa warianty długości leczenia immunomodulującego MS:

- analiza podstawowa: 36 m-cy (3 lata) – zgodnie z warunkami programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozlanego” (leczenie octanem glatirameru oraz interferonami trwa 24 m-ce, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 36 m-cy),
- wariant dodatkowy: 60 m-cy (5 lat) – zgodnie z projektem zmian w programie terapeutycznym „Leczenie stwardnienia rozlanego”.

Raport REBIF i AVONEX

W obydwu raportach w celu określenia efektywności ekonomicznej wydłużenia czasu trwania leczenia w TPZ przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

Metodą analityczną zastosowaną w raportach jest modelowanie, w którym zakłada się:

- model decyzyjny o charakterze łańcucha Markowa, przy długości cyklu wynoszącej 1 rok
- w obu porównywanych scenariuszach obserwowani są pacjenci od ukończenia 16 roku życia
- dożywni horyzont czasowy analizy
- długość cyklu w modelu Markowa wynosi 1 rok,
- pacjenci nie doświadczają spadku EDSS (za wyjątkiem różnicy pomiędzy stopniem niepełnosprawności w czasie rzutu i po jego zakończeniu),
- pacjenci z EDSS=6 lub wyższym mają wtórnie postępującą postać MS, a więc są leczeni objawowo (odchodzą z leczenia interferonem beta) i nie doświadczają rzutów choroby (przyjęto, że model progresji niesprawności wg skali EDSS opisuje również stadium wtórnie postępujące)
- pacjenci rezygnujący z leczenia interferonem beta już do niego nie wracają,
- niezwiązana z MS śmiertelność pacjentów jest równa śmiertelności w populacji ogólnej,
- dla ułamkowego czasu życia przyjęto hipotezę jednostajności
- w modelu uwzględniono wpływ progresji choroby oraz wystąpienie rzutu na jakość życia chorych ze stwardnieniem rozlanym.
- użyteczność pacjenta zależy tylko od stanu jego zdrowia (w skali EDSS) i liczby rzutów, a nie zależy od przyjmowanej terapii,
- liczba rzutów w roku nie zależy od stanu zdrowia pacjenta, lecz od czasu, jaki upłynął od rozpoznania,
- dyskontowanie kosztów i użyteczności przeprowadzono przy zastosowaniu stopy procentowej dla kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych (QALY) na poziomie 3,5% (w skali rocznej).

Założenia odnośnie parametrów modelu

Poniżej przedstawiono założenia odnośnie parametrów w analizach podstawowych ocenianych raportów. W części dotyczącej wyników analiz zostaną zaprezentowane wybrane analizy wrażliwości.

1. Indywidualne charakterystyki pacjentów rozpoczynających leczenie interferonem w ramach TPZ (parametry kohorty pacjentów włączanych do modelu)

W Raporcie Avonex dane o charakterystykach pacjentów oparto na badaniu Kułakowska 2010², którego celem była analiza wybranych aspektów epidemiologicznych SM w Polsce. Badanie przeprowadzono w 21 ośrodkach w okresie od maja 2008 do stycznia 2009 i objęło ono 3581 pacjentów, co stanowi, wg szacunków autorów, około 18% całkowitej liczby chorych w Polsce.

Charakterystyki początkowe pacjentów w modelu (raport Avonex):

- wiek pacjentów: 30,4 lata (SD=9,8),
- czas jaki upłynął od diagnozy: pacjenci nowozdiagnozowani (średni czas od diagnozy = 0),
- odsetek mężczyzn (29,23% - w badaniu Kułakowska 2010 podano jedynie odsetek mężczyzn wśród pacjentów leczonych; przyjęto założenie, że u nowozdiagnozowanych pacjentów odsetek ten jest identyczny),
- odsetki pacjentów z danymi stopniami niepełnosprawności (EDSS): pacjenci z EDSS<3 stanowią 100% ogółu pacjentów (arbitralne założenie)

W Raporcie Rebif wartości podstawowe oraz zakresy zmienności poszczególnych parametrów zostały ustalone w oparciu o dane pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego w 12 ośrodkach klinicznych zajmujących się prowadzeniem terapii specjalistycznej osób z SM (ankietowano ekspertów klinicznych z ośrodków prowadzących łącznie blisko 5000 pacjentów z SM).

- płeć (parametr wykorzystywany w ocenie przeżycia do wyboru wyjściowych, zależnych od wieku prawdopodobieństw zgonu z przyczyn ogólnych; obliczono, że 65% leczonych stanowią kobiety, a 35% mężczyźni),
- wiek (parametr wykorzystywany w ocenie przeżycia oraz obliczenia wieku chorych, w którym choroba się ujawniła; średni=29,8 lat; by uniknąć wprowadzania do modelu pacjentów wszystkich w tym samym średnim wieku, zdecydowano się wykorzystać odchylenie standardowe dla średniego wieku obliczone dla 2 090 chorych zgromadzonych w rejestrze MSDN (Trojano 2006³), wynoszące 9,8 lat),
- czas trwania choroby (parametr wykorzystywany w modelowaniu progresji niepełnosprawności EDSS; średnia wartość czasu trwania choroby = ok. 3 lata),
- wiek ujawnienia się choroby (parametr wykorzystywany w modelowaniu bieżącego poziomu niepełnosprawności wyrażonego za pomocą skali EDSS; w modelu przyjęto, że wiek ujawnienia się choroby będzie przybliżany jako różnica wylosowanej pary wartości: średniego wieku na starcie analizy i czasu trwania choroby),
- wyjściowa wartość niesprawności w skali EDSS (parametr wykorzystywany w modelowaniu bieżącego poziomu niepełnosprawności wyrażonego za pomocą skali EDSS; oszacowana średnia wyjściowa wartość EDSS w polskiej populacji wyniosła ok. 1,7 pkt),
- częstość rzutów okresie poprzedzającym udział w TPZ (średnia wyjściowa liczba rzutów na jednego chorego = ok. 2).

2. Dane dot. efektów zdrowotnych terapii

W Raporcie Avonex na podstawie przeglądu systematycznego Siejka 2011 założono iloraz szans dla podtrzymania progresji OR = 0,51 (95%CI: 0,21;1,24) (badanie Jacobs 1996) oraz jeden RR = 0,85 (0,79;0,92) dla występowania rzutów (metaanaliza wyników 4 badań z przeglądu systematycznego Siejka 2011 dla interferonu beta-1a i beta -1b łącznie). W przypadku badań dla których dostępne były wyniki dla różnych horyzontów czasowych do metaanalizy wybierano wyniki dla najdłuższego dostępnego horyzontu. Wykorzystano rezultaty dla najwyższych z wykorzystanych w badaniu dawek leku. Dane o średniej liczbie rzutów u pacjentów leczonych objawowo przyjęto na podstawie badania Patzold 1982.⁴

Tabela 37. Średnia liczbie rzutów u pacjentów leczonych objawowo – Raport Avonex.

Czas od diagnozy	Średnia liczba rzutów w ciągu roku
1	1,85
2	1,10
3	1,00
4	0,85
5	0,65

²Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland - a multicentre pilot study. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5):443-452.

³Trojano M. et al. The Italian MS Database Network (MSDN). *Neurol.Sci*.2006;27 Suppl 5:8-361.

⁴Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1982; 65(4):248-266.

6-7	0,75
8-9	0,25
10-11	0,60
12-13	0,28
14-15	0,30
16 i dalsze	0,20

Utratę pacjentów z terapii (rezygnacja z przyjmowania interferonu beta) obliczono jako średnią ważoną rocznej utraty pacjentów z 6 długookresowych badań nierandomizowanych, wynosi ona 3,63%.

W Raporcie Rebif model progresji choroby wg skali EDSS został opracowany na podstawie regresji liniowej opartej na danych nt. podgrupy 1 170 pacjentów (918 otrzymujących interferon beta i 252 nie leczonych interferonem), obserwowanych przez 1-10 lat (Trojano 2006). W przypadku braku leczenia interferonem beta, wyjściowa wartość EDSS zwiększa się co roku o 0,19, natomiast stosowanie interferonu powoduje zmniejszenie rocznego tempa przyrostu EDSS o 0,055. Wraz z wydłużeniem obserwacji wzrasta również czas trwania choroby, a jego uwzględnienie zwiększa dodatkowo bieżącą wartość EDSS o 0,005 punktu rocznie. W przypadku przerwania lub zakończenia leczenia interferonem, dla roku, w którym to nastąpiło dolicza się jednorazowo wartość 0,045 punktu.

Dane o utracie pacjentów z terapii uzyskano na podstawie badania ankietowego, z którego wynikało, że częstości przerwania leczenia nie zmieniają się w czasie i w każdym roku oscylują w okolicach 3%: 2,66% w roku I, 3,51% w roku II oraz 2,69% w latach III-IV.

Na podstawie danych dotyczących średnich liczb rzutów w roku na jednego leczonego interferonem beta-1a (badania PRISMS 1998, PRISMS 2001, Kappos 2006), obliczono średnią liczbę rzutów wśród chorych z co najmniej jednym rzutem choroby i przyjęto, że wartość ta będzie stała w czasie, co oznacza, że skuteczność leczenia przejawia się bardziej w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia rzutów w ogóle, niż zmniejszeniem ich częstości u chorych, u których one występują mimo stosowania danej terapii. Dane dot. średniej liczby rzutów u pacjentów leczonych interferonem przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Ocena występowania rzutów choroby w kolejnych latach leczenia interferonem beta-1a.

Rok terapii	Średnia liczba rzutów (wszyscy leczeni)		Średnia liczba rzutów (leczeni z co najmniej 1 rzutem)		Prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 rzutu	
	22 µg	44 µg	22 µg	44 µg	22 µg	44 µg
1	0,97	0,92	1,54	1,67	0,6300	0,5500
2	0,86	0,82	1,54	1,67	0,5584	0,4910
3	0,70	0,57	1,54	1,67	0,4545	0,3413
4	0,54	0,44	1,54	1,67	0,3506	0,2635
5	0,43	0,35	1,54	1,67	0,2792	0,2096

Dane o występowaniu rzutów u pacjentów nie leczonych interferonem oparto na badaniu Held 2005⁵ (zidentyfikowano 2 badania Held 2005 i Patzold 1982; model oparto na wynikach nowszego badania, które uwzględnia aktualne postępowanie kliniczne w leczeniu SM).

Tabela 39. Model predykcji częstości rzutów w SM (Held 2005).

Czas od diagnozy	Średnia liczba rzutów w ciągu roku
1	1,55
2	1,43
3	1,31
4	1,20

Następnie oszacowano średnią liczbę rzutów tylko wśród chorych z co najmniej jednym rzutem choroby (1,93 rzutu) i przyjęto, że wartość ta będzie stała w czasie, zakładając, że skuteczność leczenia klasycznego także przejawia się bardziej w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia rzutów w ogóle, niż zmniejszeniem ich częstości. Poniżej przedstawiono dane o występowaniu rzutów u pacjentów nie leczonych interferonem uwzględnione w analizie (w obydwu scenariuszach).

⁵Held et al. Predictors of relapse rate in MS clinical trias. Neurology. 2005 Dec 13;65(11):1769-73.

Tabela 40. Ocena występowania rzutów choroby w kolejnych latach standardowego (po zakończeniu 3-letniego okresu leczenia w TPZ).

Rok terapii (czas trwania choroby)	Średnia liczba rzutów (wszyscy leczeni)	Średnia liczba rzutów (leczeni z co najmniej 1 rzutem)	Prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej 1 rzutu
1 (7 lat)	1,50	1,93	0,7800
2 (8 lat)	1,48	1,93	0,7673
3 (9 lat)	1,46	1,93	0,7552
4 (10 lat)	1,43	1,93	0,7431
5 (11 lat)	1,41	1,93	0,7309

3. Dane o wartościach użyteczności

W **Raporcie Avonex** w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wg zakresów EDSS opierając się na publikacji Kobelt 2006⁶ (uzyskane przy zastosowaniu kwestionariusza EQ-5D). Przy estymacji użyteczności stanów zdrowia w modelu, z braku innych danych przyjęto, że wskaźnik EDSS rozkłada się równomiernie pomiędzy pacjentami w ramach określonego zakresu.

Tabela 41. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej – Raport Avonex.

Źródło	EDSS<3	EDSS 3-5,5	EDSS 6-7,5	EDSS8 -9,5
Kobelt 2006	0,7968	0,5935	0,4558	0,0481

W modelu przyjęto stały spadek użyteczności w czasie rzutu o 0,087. Ponadto założono, że pacjent doświadcza spadku użyteczności przez 45 dni (na podstawie publikacji Grima 2000⁷).

W **Raporcie Rebif** użyteczność zależną od stanu zdrowotnego EDSS w podstawowym wariancie analizy zaczerpnięto ze szczegółowych wyników międzynarodowego badania kosztów i jakości życia pacjentów z SM, przeprowadzonego w dziewięciu krajach europejskich obejmującego 13 186 pacjentów (raportowanego m.in. w badaniu Kobelt 2006, ale także w kilku innych publikacjach dla poszczególnych krajów). Użyteczności dla poszczególnych stanów EDSS obliczono jako średnią z użyteczności w poszczególnych państwach objętych badaniem. Obliczone wartości uwzględnione w analizie przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej – Raport Rebif.

EDSS	0-1	2	3	4	5	6	6,5	7	8-9
Użyteczność (EQ-5D)	0,86	0,71	0,60	0,61	0,55	0,50	0,46	0,36	0,05

W wariancie podstawowym analizy przyjęto wartość utraty użyteczności z powodu rzutu = 0,22 przez 46 dni (zgodnie z analizą AOTM 2007).

4. Koszty

4a. Uwzględnione koszty w Raporcie Avonex

Koszty leków

Tabela 43. Koszt interferonu beta – Raport Avonex.

Kod	Procedura	Nazwa handlowa	Punkty NFZ	Ilość punktów za roczną terapię	Koszt rocznej terapii [PLN]
5.08.04.0000188	Interferon beta-1a amp 44 µg	Rebif®	25	██████	██████
5.08.04.0000189	Interferon beta-1a amp 30 µg	Avonex®	75	██████	██████

⁶Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2006; 77(8):918-926.

⁷Grima DT, Torrance GW, Francis G, et al. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000; 6(2):91-98.

5.08.04.0000195	Interferon beta-1b amp 300 µg	Betaferon®	20,794	■	■
-----------------	----------------------------------	------------	--------	---	---

Średni koszt rocznej terapii interferonami beta = ■

Koszty monitorowania

Koszty monitorowania terapii określono na podstawie procedury *Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego – roczny koszt* (kod: 5.08.06.0000062). Punkty NFZ=24, cena za punkt=51 PLN, koszt=1 224 PLN.

Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niesprawności

Wyliczenie kosztów bezpośrednich związanych ze stopniem niepełnosprawności oparto na publikacji Orlewska 2005⁸, w której zbadano poziomy zużycia różnego rodzaju zasobów (bezpośrednie koszty medyczne) w zależności od stanów EDSS. Koszty ponoszone przez płatnika oszacowano od nowa (od czasu badania Orlewska 2005 zmienił się system finansowania pewnych świadczeń przez NFZ). Koszty ponoszone przez pacjenta obliczono uwzględniając wskaźnik CPI w latach 2007-2010. Uwzględnione w analizie koszty bezpośrednie w zależności od stanów EDSS przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Koszty bezpośrednie – Raport Avonex

Perspektywa	EDSS<3	EDSS 3-5,5	EDSS 6-7,5	EDSS 8-9,5
Płatnik publiczny	■	■	■	■
Płatnik publiczny i pacjent	■	■	■	■

Koszty leczenia rzutu

Koszty leczenia rzutu natomiast określono na podstawie grupy *Choroby demielinizacyjne* (Grupa JGP: A39). Punkty NFZ=70, cen za 1 punkt=51 PLN, koszt leczenia rzutu=3 570 PLN.

Zgodnie z przyjętą praktyką (informacje od specjalisty) rzut choroby jest leczony najczęściej metyloprednizolonem podawanym w dawce 1 g dziennie przez pięć dni. Pacjent jest w tym czasie hospitalizowany, więc koszt metyloprednizolonu wliczany jest w koszt hospitalizacji.

4b. Uwzględnione koszty w Raporcie Rebif

Koszty leków

Tabela 45. Koszt jednostkowy i koszt rocznej terapii/pacjenta preparatem Rebif.

Kod	Zawartość ampułkostrzykawki	Wycena punktowa dawki	Koszt dawki [PLN]	Liczba dawek na tydzień	Koszt rocznej terapii
5.08.04.0000187	22 µg	12,5	125,00	■	■
5.08.04.0000188	44 µg	25,0	250,00	■	■

Koszty monitorowania

Tabela 46. Roczne koszty realizacji TPZ leczeni SM – Raport Rebif

Wizyty kontrolne	Wycena	Cena [PLN/ pkt]	Koszt świadczenia [PLN]	Liczba porad		Razem	
				Rok 1	Rok 2+	Rok 1	Rok 2+
5.08.06.0000003 „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem	9	51,00	459,00	2	1	918,00	459,00

⁸Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, et al. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *European Journal of Neurology The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005; 12(1):31-39.

programu"							
5.08.06.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”	2	51,00	102,00	2	1	204,00	102,00
Razem						1 122,00	561,00
5.08.06.0000062 „Diagnostyka w programie leczenia SM”	24	51,00	1 224,00	1	1	1 224,00	1 224,00
Razem						2 346,00	1 785,00

Koszty kwalifikacji do programu i monitorowania leczenia preparatem Rebif, zgodnie z protokołem TPZ obejmują zestaw badań laboratoryjnych oraz badanie metodą rezonansu magnetycznego. Wykonanie tych badań wiąże się z wizytą w ośrodku realizującym program. W analizie przyjęto, że pierwsza wizyta mająca na celu zakwalifikowanie chorego do leczenia interferonem beta-1a obejmuje zestaw badań laboratoryjnych oraz badanie rezonansem magnetycznym i w związku z tym rozliczana będzie jako świadczenie 5.08.06.0000003 „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Podobnie, na końcu każdego roku terapii, wykonywany jest ten sam zestaw badań, również rozliczanych jako hospitalizacja w trybie jednodniowym. Oprócz tego, 2 razy w pierwszym roku i raz w kolejnych latach leczenia mają miejsce dodatkowe wizyty monitorujące, podczas których wykonywane są podstawowe badania laboratoryjne i ogólna ocena chorego. Ten rodzaj wizyty rozliczany jest jako świadczenie 5.08.06.0000004 „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Koszty samych badań diagnostycznych rozliczane są zgodnie z katalogiem ryczałtów za diagnostykę w TPZ. W przypadku TPZ w SM ryczałt ten = 24 punkty.

Koszty bezpośrednie związane ze stopniem niesprawności

W tej kategorii ujęto wszystkie koszty związane z przebiegiem SM u chorych, którzy zakończyli leczenie w TPZ: koszty terapii standardowej, monitorowania leczenia (np. badania rezonansu magnetycznego), koszty innych zasobów, ponoszonych przez płatnika publicznego.

Koszty leczenia rzutów choroby są elementem różniącym stosowanie lub brak stosowania interferonu beta-1a. Zatem, oszacowane w tym rozdziale pozostałe koszty leczenia SM zostały przypisane w takim samym stopniu w obu porównywanych scenariuszach. Oszacowanie kosztów choroby oparto na modelu opracowanym na potrzeby analizy AOTM 2007. W oparciu o zależne od punktacji EDSS zużycie zasobów opisane w opracowaniu Orlewska 2005, w analizie AOTM 2007 wykonano dopasowanie linii trendu, która pozwala przybliżyć koszty płatnika związane z leczeniem stwardnienia rozsianego. W celu zaktualizowania wspomnianego modelu liczenia kosztów, przeprowadzono korektę parametrów dopasowanej prostej regresyjnej przy użyciu współczynnika CPI (metodą również zastosowaną w opracowaniu AOTM 2007). Uzyskano współczynnik kierunkowy 594,73 zł. (wzrost niesprawności o jeden punkt w skali EDSS wiąże się ze wzrostem kosztów o 594,73 zł) oraz wyraz wolny w modelu regresji liniowej = 3 162,76 zł.

Koszty leczenia rzutu

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej (Członkowska 2011) w leczeniu rzutu SM stosuje się glikokortykosteroidy, najczęściej metyloprednizolon raz dziennie, dożylnie 0,5-1 g przez 5 dni, a w przypadku łagodniejszych rzutów – prednizon doustnie 60 mg/d przez 10 dni, zmniejszając dawkę o 10 mg co 3-5 dni.

Wyróżniono dwie kategorie rzutów: wymagające leczenia szpitalnego (58%) oraz leczone ambulatoryjnie (42%). W przypadku postaci wtórnie postępującej założono, że wszystkie rzuty wymagają leczenia w szpitalu.

Przyjęto, że leczenie ambulatoryjne rzutów SM realizowane jest jako świadczenie kompleksowe 1-go typu (W21) w poradni neurologicznej, wycenione na 6 pkt. rozliczeniowe każda. Średnia wycena punktu dla świadczeń w zakresie neurologii w 2011 r. wynosi 8,64 PLN, co daje średni koszt jednej wizyty ambulatoryjnej mającej na celu diagnostykę i leczenie rzutu choroby = **51,84 PLN**. Doliczono także ponoszony przez płatnika i pacjenta koszt stosowania prednizonu, który poza leczeniem nowotworów złośliwych dostępny jest za opłatą ryczałtową 3,20 PLN. Dodatkowy koszt leczenia farmakologicznego rzutu SM został oszacowany na około **48 PLN**.

Tabela 47. Koszty leczenia rzutów choroby w przebiegu SM.

RRMS	Wycena (pkt)	Cena [PLN/pkt]	Koszt świadczenia [PLN]	Odsetek	Razem [PLN]
5.30.00.0000021 Świadczenie kompleksowe 1-go typu (W21)	6	8,64	51,84	42%	41,93%
Prednizon	-	-	48,00		

5.51.01.0001036. Choroby demielinizacyjne (A36)	70	51	3 570,00	58%	2 070,60
Razem					2 112,53
SPMS	Wycena (pkt)	Cena [PLN/pkt]	Koszt porady [PLN]	Odsetek	Razem [PLN]
5.51.01.0001036. Choroby demielinizacyjne (A36)	70	51	3 570,00	100%	3 570,00
Razem					3 570,00

Raport COPAXONE

W analizie przyjęto **perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę społeczną.**

Analizę przeprowadzono dla **dożywotnego horyzontu** czasowego.

Skonstruowano model decyzyjny Markowa, który uwzględnia najważniejsze, z punktu widzenia klinicznego i kosztowego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z postacią RRMS.

Główne założenia modelu:

- Długość cyklu modelu wynosi 1 miesiąc (czas ten odpowiada przyjętemu maksymalnemu okresowi trwania rzutu choroby);
- Stany choroby zostały wyróżnione w oparciu o klasyfikację EDSS;
- W stanach EDSS 6-7,5 oraz EDSS 8-9,5 mogą wystąpić wyłącznie brak progresji bądź progresja choroby oraz zgon;
- W stanach EDSS 0-2,5 i EDSS 3-5,5 może wystąpić rzut (nawrót) choroby, generujący dodatkowe koszty leczenia;
- Postęp niepełnosprawności jest procesem jednokierunkowym: nie jest możliwa poprawa sprawności, tj. powrót do wcześniejszego (bardziej łagodnego) stanu EDSS;
- We wszystkich stanach modelu może wystąpić zgon pacjenta – ryzyko przejścia z danego stanu do stanu „Zgon” odpowiada śmiertelności z przyczyn naturalnych i jest zależne od wieku chorego;
- Śmiertelność wynikająca z postępu choroby może mieć miejsce tylko w stanie EDSS 8-9,5 (przejście do stanu EDSS 10 w modelu tożsamego ze stanem „Zgon”);
- Przerwanie terapii lekami immunomodulującymi może nastąpić w wyniku:
 - a. wystąpienia progresji choroby,
 - b. wystąpienia co najmniej jednego rzutu w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii, którego leczenie wymagało hospitalizacji (przerwanie terapii następuje po 12 cyklach; założenie to zostało wprowadzone w oparciu o zapisy PT),
 - c. wystąpienia działań niepożądanych (uwzględniono wyłącznie takie działania niepożądane, które doprowadziły do rezygnacji z leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych).
- Po zakończeniu lub rezygnacji z leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu oraz progresji choroby wzrasta do poziomu, który występuje w grupie pacjentów nie stosujących terapii lekami immunomodulującymi („naturalny przebieg choroby” z leczeniem objawowym);
- Efekt terapeutyczny związany ze stosowaniem leków immunomodulujących utrzymuje się pewien okres po zakończeniu leczenia; po zakończeniu leczenia następuje stopniowe wygaszanie efektu terapeutycznego związanego ze stosowaniem leków immunomodulujących;
- W modelu nie dopuszczono możliwości zmiany terapii na inny lek immunomodulujący;
- Średni wiek kohorty pacjentów przy rozpoczęciu terapii wynosi 30 lat;
- Leczenie immunomodulujące mogą rozpocząć wyłącznie chorzy z poziomem niewydolności odpowiadającym stanom EDSS 0-2,5 i EDSS 3-5,5 (objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu); na podstawie przeprowadzonych obliczeń przyjęto, że stopień niewydolności 47,5% pacjentów zawierał się w przedziale skali EDSS 0-2,5 zaś 32,3% w przedziale skali EDSS 3-5,5; oznacza to, że, biorąc pod uwagę osoby wyłącznie z tych dwóch zakresów, 59,5% chorych należy do stanu EDSS 0-2,5, a 30,5% do stanu EDSS 3-5,5;
- Leczenie octanem glatirameru bądź interferonem β mogą rozpocząć wyłącznie chorzy z poziomem niewydolności odpowiadającym stanom EDSS 0-2,5 i EDSS 3-5,5;

- W ramach programu terapeutycznego 69,81% leczonych pacjentów stanowią kobiety, zaś 30,19% mężczyźni. Odpowiada to charakterystyce wyjściowej populacji w badaniach klinicznych (70% kobiet, 30% mężczyzn).

Za parametry początkowe kohorty pacjentów, które mają wpływ na proces modelowania uznano:

- wiek początkowy,
- stan neurologiczny pacjentów,
- płeć pacjentów,
- długość leczenia immunomodulującego.

Całkowite koszty związane ze stosowaniem danej interwencji wyznaczone zostały jako suma kosztów doliczanych w każdym z cykli modelu.

Do każdego z rozważanych stanów modelu (poza zgonem) doliczone zostały koszty związane z pobytem w danym stanie:

- koszty leków immunomodulujących stosowanych w stwardnieniu rozsianym: preparatu Copaxone® dla ramienia interwencji oraz koszty preparatów zawierających interferon β -1a oraz interferon β -1b dla ramion komparatorów,
- koszty leczenia objawowego,
- koszty leczenia rzutów występujących w stanach EDSS 0-2,5 i EDSS 3-5,5,
- koszty utraconej produktywności w przypadku perspektywy społecznej.

Wycenę monetarną jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ oraz taryfikatorów opłat NFZ (dotyczących usług medycznych oraz leków) obowiązujących w 2011 roku.

Stabilność uzyskanych w analizie wyników testowano w analizie wrażliwości. Dodatkowo, przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych.

Koszty leków immunomodulujących

W obliczeniach przyjęto cenę jednego punktu na poziomie 10 PLN.

Tabela 48. Kalkulacja miesięcznych kosztów leczenia immunomodulującego w PT (na podstawie Tabel 5 i 6 Podmiotu odpowiedzialnego).

Substancja	Dawkowanie	Wycena punktowa w PT	Koszt/opakowanie [PLN]	Koszt/dawkę dzienną [PLN]	Koszt/miesiąc terapii [PLN]
Interferon beta-1a amp 30 mcg	1 amp./tydz.	75,000	██████	██████	██████
Interferon beta-1a amp 22 mcg	3 amp./tydz.	12,500	██████	██████	██████
Interferon beta-1a amp 44 mcg	3 amp./tydz.	25,000	██████	██████	██████
Interferon beta-1b amp 300 mcg	1 amp. co drugi dzień	20,794	██████	██████	██████
Octan glatirameru 1 mg	1 amp. dziennie	0,5096	██████	██████	██████

PT – Program Terapeutyczny

W analizie podstawowej przyjęto koszt terapii miesięcznej oszacowany na podstawie wyceny punktowej dla ampulki interferonu beta-1a o zawartości 44 mcg. W badaniach BEYOND oraz BECOME interferon β -1b podawano w dawce 250 mcg (co drugi dzień). W analizie przyjęto, że podanie wyżej wymienionej dawki wiąże się ze zużyciem 1 ampulki 300 mcg.

Koszty leczenia objawowego

Kalkulacje kosztów oparto na danych pochodzących z analizy AOTM 2007, w której wykorzystano bazę danych z badania Orlewska 2004. Po zaktualizowaniu cen do poziomu z roku 2010, oszacowano średni koszt

terapii dla trzech zakresów EDSS: 0-3,5, 4-6,0 oraz powyżej 6,5 a następnie parametry funkcji kosztowej rosnącej liniowo wraz ze wzrostem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. Obliczenia przeprowadzono dla perspektyw: płatnika (budżet NFZ i pacjent) oraz płatnika publicznego (budżet NFZ).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszty leków (z wyłączeniem kosztów terapii immunomodulującej oraz preparatów stosowanych w czasie wystąpienia rzutu),
- koszty hospitalizacji,
- koszty specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- koszty podstawowej opieki zdrowotnej,
- koszty rehabilitacji,
- koszty zaopatrzenia w sprzęt ortopedyczny, środki pomocnicze i lecznicze środki techniczne.

Tabela 49. Średni koszt leczenia objawowego przypadający na cykl modelu.

Stan modelu	Koszty [PLN]	
	Perspektywa pacjent + NFZ	Perspektywa NFZ
EDSS 0-2,5	897,09	321,00
EDSS 3-5,5	1 217,79	470,69
EDSS 6-7,5	1 485,03	595,43
EDSS 8-9,5	1 698,83	695,23

Koszty leczenia rzutów choroby

Przyjęto, że wszystkie ciężkie i część umiarkowanych rzutów choroby wymaga hospitalizacji, zaś pozostałe rzuty, o łagodniejszym przebiegu, leczone są ambulatoryjnie.

Koszt leczenia łagodnych rzutów określono jako koszt jednej dodatkowej specjalistycznej porady ambulatoryjnej u neurologa, bez dodatkowego zużycia leków.

Tabela 50. Kalkulacja kosztu specjalistycznej porady ambulatoryjne u neurologa*.

Porada specjalistyczna	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Poradnia neurologiczna	Porada specjalistyczna	4	8,87	35,48

*Wyceny dokonano w oparciu o Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 listopada 2009 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju „ambulatoryjna opieka specjalistyczna”. Średnia cena punktu za poradę w poszczególnych poradniach została wyznaczona na podstawie udostępnionych przez NFZ danych o liczbie i wartości kontraktów zawartych w 2011 roku (średnia ważona cena punktu w każdej z rozpatrywanych poradni).

Tabela 51. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu*.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Rozpoznanie główne	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
A36	Choroby demielinizacyjne	G35 Stwardnienie rozsiane	70	3 570,00

*Koszty świadczeń szpitalnych wyceniono na podstawie Zarządzenia Nr 17/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 kwietnia 2011 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.

Przyjęto wycenę jednego punktu w wysokości 51 PLN.

Przyjęto, że u 58% pacjentów rzut choroby leczony jest w warunkach szpitalnych, a u 42% w warunkach ambulatoryjnych.

Koszty utraconej produktywności

Dane dotyczące utraconej produktywności przyjęto na podstawie publikacji Orlewska 2004.

Tabela 52. Utracona produktywność w skali miesiąca w przeliczeniu na chorego.

Stan pacjenta	Osoba tracąca produktywność	Liczba dni/godzin	Koszt jednostkowy [PLN]	Odsetek pacjentów	Koszt na pacjenta [PLN]	Koszt łączny [PLN]
EDSS<3,5	Chory (dni)	14	105,31	66%	973,03	1021,20
	Opiekujący się chorym (godziny)	5,7	17,98	47%	48,17	
EDSS 4,0-6,0	Chory (dni)	17,7	105,31	84%	1565,70	2118,02
	Opiekujący się chorym (godziny)	48	17,98	64%	552,32	
EDSS>6,5	Chory (dni)	17,7	105,31	89%	1658,90	2785,40
	Opiekujący się chorym (godziny)	70,4	17,98	89%	1126,50	

Ze względu na fakt, iż zakresy EDSS rozpatrywane w publikacji Orlewska 2004 nie są tożsame z definicją stanów występujących w modelu decyzyjnym, przyjęto upraszczające założenia:

- koszt utraconej produktywności 1 021,20 PLN przyporządkowano do stanu EDSS 0-2,5,
 - koszt utraconej produktywności 2 118,02 PLN przyporządkowano do stanu EDSS 3,0-5,5,
 - koszt utraconej produktywności 2 785,40 PLN przyporządkowano do stanów EDSS 6,0-7,5 oraz 8-9,5.
- Koszty te przyjęto niezależnie od podawanego leku immunomodulującego.

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Raporty REBIF i AVONEX

Raport Avonex

Analiza jest zgodna z Wytycznymi.

Dowody naukowe uwzględnione w analizie są kompletne. Wydaje się jednak, że jako źródło danych o częstościach rzutów u chorych nieleczonych interferonem (obok badania Patzold 1982) należało rozważyć nowsze badanie Held 2005 (Held et.al. Predictors of relapse rate in MS clinical trias. Neurology. 2005 Dec 13;65(11):1769-73).

Ograniczenia odnalezione przez analityków

1. Zgodnie z perspektywą analizy rozważano tylko koszty bezpośrednie (pominięto koszty pośrednie, np. utraconej produktywności). W przypadku schorzenia będącego jedną z głównych przyczyn niesprawności osób w wieku produkcyjnym uzasadnione jest (przynajmniej) przedyskutowanie/oszacowanie kosztów w szerszej perspektywie społecznej.
2. Nie uwzględniono w ramach niniejszej analizy poważnych działań niepożądanych z uwagi na niską częstość ich występowania i brak możliwości oszacowania kosztów z nimi związanych. Pominięcie działań niepożądanych, zwłaszcza w kontekście przedłużenia terapii, może mieć istotny wpływ na wyniki analizy (efekty zdrowotne i koszty).

Ograniczenia uwzględnione w analizie producenta:

1. W analizach nie uwzględniono występowania działań niepożądanych. Mają one jedynie wpływ na dane o utracie pacjentów z terapii.
2. W analizach nie uwzględniono kosztów pośrednich takich jak koszt opuszczonych dni w pracy itp.
3. Średnią cenę Rebifu® ustalono na podstawie danych sprzedażowych z roku 2008.
4. Przyjęto upraszczające założenia dotyczące przebiegu choroby: przejście z postaci RRMS na SPMS następuje zawsze w momencie osiągnięcia EDSS=6; rzuty choroby mogą występować tylko w postaci RRMS; założono, że rozkład zgonów niespowodowanych chorobą jest wśród chorych z MS taki, jak w populacji ogólnej.

5. Założono, że pacjent, który raz zdecydował się zaprzestać przyjmowania interferonu beta już do tego leku nie wraca.
6. Obliczenia prowadzono przy założeniu, że odsetek pacjentów zaprzestających przyjmowania interferonu beta nie zależy od ich stanu zdrowia, a tylko od czasu od rozpoczęcia leczenia.
7. Przyjęto, że użyteczność pacjenta zależy tylko od stopnia niepełnosprawności (skala EDSS) i liczby rzutów, a nie zależy od przyjmowanej terapii.
8. Obliczając ułamkowy czas życia z tablic trwania życia przyjęto hipotezę jednostajności.
9. Oszacowanie kosztów bezpośrednich związanych ze stopniem niepełnosprawności oparto na jednym badaniu kosztowym. Jako koszt jednostkowy rehabilitacji przyjęto koszt osobo-dnia rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale dziennym. Z badania nie wynika jednoznacznie, że pacjenci rehabilitowani byli w takim trybie. Jako koszt hospitalizacji poza oddziałem neurologicznym przyjęto koszt rehabilitacji neurologicznej w trybie stacjonarnym, gdyż większość pacjentów hospitalizowana była na oddziale rehabilitacji i nie określono na jakich oddziałach hospitalizowani byli pozostali pacjenci.
10. Koszty bezpośrednie w przypadku pacjenta oparto wyłącznie na analizie AOTM. Uzyskane tam rezultaty przemnożono przez odpowiednie wskaźniki CPI.
11. W przypadku oszacowania kosztów leczenia rzutu założono, że hospitalizacja pacjentów trwa co najwyżej 17 dni.

Raport Rebif

Analiza jest zgodna z wytycznymi.

Ograniczenia odnalezione przez analityków identyczne z ograniczeniami do Raportu Rebif.

Ograniczenia uwzględnione w analizie producenta:

1. W analizie przyjęto, że zastosowany model progresji niesprawności wg skali EDSS opisuje również stadium wtórnie postępujące.
2. Uwzględniono wpływ czasu podawania interferonu na tempo progresji niesprawności z badania Trojano 2006, w którym Rebif 22 stosowany był u przeważającej części pacjentów, co powoduje zaniżenie skuteczności leczenia preparatem Rebif22/44 w warunkach polskich (2,6% pacjentów stosujących Rebif 22)
3. Populacja znajdująca się we włoskim rejestrze Trojano 2006 miała bardziej zaawansowaną postać choroby niż populacja opisana w badaniu ankietowym leczona w TPZ.
4. Zastosowano dane nt. zależności kosztów ogólnych od skali EDSS opracowane w analizie AOTM 2007 (zaktualizowany jedynie wskaźnikiem CPI). Trudno jest jednak ocenić w jakim stopniu oddaje on rzeczywistość.

Raport COPAXONE

Ograniczenia

1. W analizie nie uwzględniono zmian w zapisach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego” polegających na obniżeniu wieku kwalifikującego do leczenia w programie – kwalifikacja do leczenia w programie pacjentów od 12 roku życia. W związku z powyższym zapisem, do analizy włączono zawężoną – w stosunku do wskazań – grupę docelową.
2. Autorzy zdecydowali się na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów powołując się na wyniki badań klinicznych i przyjmując, że nie występują statystycznie istotne różnice w skuteczności oraz bezpieczeństwie porównywanych metod terapii. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że zgodnie z zapisem nowego TPZ, leczenie octanem glatirameru można rozpocząć w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań dla stosowania interferonów beta lub w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji interferonów beta. Octan glatirameru jest zatem stosowany jako leczenie II wyboru. W związku z powyższym, wydaje się, że wybór analizy minimalizacji kosztów, której celem jest porównanie kosztów i korzyści dotyczących dwóch identycznych metod leczniczych, jako metody analitycznej nie jest w pełni uzasadniony.
3. Brak wersji elektronicznej modelu.
4. W modelu założono brak możliwości zmiany terapii na inny lek immunomodulujący. Argument autorów analizy, że założenie to występuje także w innych modelach stosowanych w analizach ekonomicznych stwardnienia rozsianego nie jest wystarczający.

5. W badaniu klinicznym BEYOND, działania niepożądane pojawiały się istotnie częściej u pacjentów stosujących interferon (choroby grypopodobne, bóle głowy, mięśnioból, duszność, wzrost poziomu aminotransferazy, lokalne reakcje na wstrzykiwanie leku). Objawy te mogą wpływać na produktywność i powodować absencję w pracy chorych. Także w tym przypadku, argumentacja autorów analizy, zgodnie z którą z powodu braku dokładnych danych o liczbie godzin/dni utraconej produktywności w porównywanych grupach w analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów, nie wydaje się być w pełni uzasadniona.

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Podmiot odpowiedzialny:

1. W modelu założono brak możliwości zmiany terapii na inny lek immunomodulujący.
2. Założono, że moment, w którym postać rzutowo-remisyjna SM przechodzi w postać wtórnie postępującą ma miejsce przy przejściu ze stanu EDSS 3,0-5,5 do stanu EDSS 6,0-7,5, co oznacza, iż wystąpienie rzutu choroby jest możliwe tylko w stanach EDSS 0-2,5 i EDSS 3-5,5. Nie określono precyzyjnie czasu, w którym następuje przejście w postać wtórnie postępującą SM.
3. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów przyjmując, że nie występują statystycznie istotne różnice w skuteczności oraz bezpieczeństwie porównywanych metod terapii podczas gdy wyniki badania BEYOND wskazują na istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do liczby nowych zmian w obrazie T2 oraz w modyfikacji ich wielkości po 1 roku oraz gdy badano wielkość zmian wychwytyjących gadolin, ale nie ich ilość. Autorzy analizy powołali się badanie Brex 2002, w którym stwierdzono, że dokładny związek pomiędzy wynikami obrazowania MR, a stanem klinicznym pacjenta jest nieznanym.
4. W analizie obliczono koszty leczenia objawowego przypadających na cykl modelu na podstawie danych zawartych w publikacji Orlewska 2004, w której wartości wydatków obliczone zostały dla poziomu cen z roku 2006, a na potrzeby bieżącej analizy zaktualizowane do poziomu cen z roku 2010. Istnieje możliwość, że baza danych z ww. publikacji może nie odzwierciedlać w wystarczającym stopniu bieżącej praktyki klinicznej leczenia stwardnienia rozsianego w Polsce.
5. Na podstawie wyników krótkookresowych randomizowanych badań klinicznych (średni czas leczenia w badaniu REGARD wynosi 96 tygodni, zaś w badaniu BEYOND 2,33 roku) w modelu przyjęto jednakowe prawdopodobieństwo progresji choroby dla grup chorych stosujących octan glatirameru, interferon β -1a oraz interferon β -1b. Również w analizie Bell 2007 omawiane ryzyko miało równą wartość dla porównywanych terapii immunomodulujących, jednakże założenie to zostało przyjęte jedynie dla dwóch pierwszych lat terapii. W kolejnych latach efekt leczenia został oszacowany na podstawie długookresowych krzywych prognozujących ryzyko progresji ze stanu EDSS 0-2,5 do stanu EDSS 3-5,5, przyjmujących zbliżone, aczkolwiek odmienne wartości dla poszczególnych interwencji. Ponieważ w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy okres leczenia immunomodulującego wynosi 3 lata, a zatem jest niewiele dłuższy od horyzontu badań klinicznych, do modelu nie wprowadzono różnych prawdopodobieństw wystąpienia progresji w zależności od stosowanego leczenia w okresie po upływie dwóch lat terapii.
6. Pomiędzy rezultatami badań Orlewska 2004 oraz Matschay 2008 występują znaczące różnice odnośnie dni utraconej produktywności: w publikacji Matschay 2008 dla grupy ze średnim EDSS 3,03 na chorego przypadało 31,86 dni utraconej produktywności w roku, podczas gdy w analizie Orlewska 2004 w grupie z EDSS poniżej 3,5 – 14 dni w miesiącu. Autorzy analizy argumentują, że uwzględniono dane pochodzące z badania Orlewska 2004, ponieważ przedstawione w nim zostały wyniki w podziale na grupy EDSS, natomiast w publikacji Matschay 2008 podział dotyczył wyłącznie otrzymywania leczenia immunomodulującego lub jego braku.
7. W badaniu klinicznym BEYOND wykazano, że istotnie częściej w grupie pacjentów zażywających interferon β -1b występowały objawy grypopodobne. Objawy te mogą wpływać na produktywność i powodować absencję w pracy chorych. Jednakże z powodu braku dokładnych danych o liczbie godzin/dni utraconej produktywności w porównywanych grupach nie uwzględniono dodatkowych kosztów z tym związanych.

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

Raporty: REBIF i AVONEX

1. Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania leczenia interferonem beta -1a w TPZ do 5 lat vs. leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 3 lat (perspektywa płatnika), które rozważane było w obydwu raportach

Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji – Raport Rebif: perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Rebif 44/22 (5 lat)	Rebif 44/22 (3 lata)	Różnica
Średnie koszty przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta [PLN]			
Koszt interferonu beta-1a	████████	████████	54 703
Koszt realizacji programu terapeutycznego	7 808	5 246	2 562
Koszt leczenia rzutów MS	39 233	42 833	-3 600
Koszty bezpośrednie związane z niesprawnością	83 277	84 105	-828
Koszty (razem)	████████	████████	52 836
Efekty [QALY]			
Zyskane lata życia skorygowane jakością [QALY]	12,0863	11,8252	0,2611

Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji – Raport Avonex: perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

Scenariusz	Avonex (5 lat)	Avonex (3 lata)	Różnica
Średnie koszty przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta [PLN]			
Koszt interferonu beta-1a	████████	████████	57 228
Koszt realizacji programu terapeutycznego	5 162	3 371	1 791
Koszt leczenia rzutów MS	27 426	27 742	-316
Koszty bezpośrednie związane z niesprawnością	67 329	68 767	-1 438
Koszty (razem)	████████	████████	57 266
Efekty [QALY]			
Zyskane lata życia skorygowane jakością [QALY]	14,2064	14,0212	0,1854

Tabela 55. Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania 5-letniej terapii z 3-letnią terapią IFNβ-1a (Avonex® i Rebif44/22®) - perspektywa płatnika publicznego

Perspektywa	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	Inkrementalny koszty uzyskania dodatkowego QALY [PLN]
Avonex®	57 266	0,1854	308 803
Rebif44/22®)	52 836	0,2611	202 325

Należy podkreślić, że w Raporcie Rebif rozważano grupę chorych stosujących dwie dawki interferonu: Rebif 44 (97,4%) i Rebif 22 (2,6%) – dane te oszacowano na podstawie informacji o udziałach rynkowych w Polsce w okresie styczeń 2006-czerwiec 2011. Udziały poszczególnych dawek uwzględniono w analizie kosztów oraz w estymacji efektów klinicznych terapii.

Porównując wyniki analizy ekonomicznej widać, że ICER dla porównania leczenia interferonem beta -1a w TPZ do 5 lat vs. leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 3 lat w Raporcie Avonex jest o ponad 100 000 zł większy niż w Raporcie Rebif. Poniżej przeanalizowano założenia, które mają wpływ na różne wyniki analiz ekonomicznych w ocenianych raportach.

a. lata życia skorygowane o jakość [QALY] w przypadku 5/3 letniej terapii interferonem w analizie dla Rebif wynoszą 12,09/11,83, natomiast dla Avonex 14,21/14,02 (różnica ok. 2,1 QALY), przyczynami tej różnicy są:

- założenie większego spadku użyteczności wskutek rzutów choroby w raporcie Rebif (0,22 przez 46 dni), w porównaniu do raportu Avonex (0,087 przez 45 dni), przy średnich liczbach rzutów na pacjenta większych w Raporcie Rebif, tzn.

- uwzględnienie w analizie większych średnich rocznych liczb rzutów choroby; inne źródła danych i metodologia szacunku parametrów wejściowych dot. częstości i liczb rzutów – trudno jest porównać dane wejściowe ale warto zauważyć, że zakładając identyczne koszty leczenia 1 rzutu choroby w obydwu raportach (2 570 PLN), w Raporcie Rebif łączne koszty leczenia rzutów wynoszą około 40 tyś. PLN, natomiast w Raporcie Avonex ok. 27 tyś. (co oznacza średnio ok. 5 rzutów więcej w Raporcie Rebif)

- wpływ uwzględnienia leczonych dawką Rebif 22 (mniej skuteczną) w Raporcie Rebif (2,6% leczonych) jest niewielki
- trudno jest dokładnie oszacować w jaki sposób różne założenia odnośnie wartości użyteczności wg. EDSS w ocenianych raportach oraz odmienne modele progresji choroby w skali EDSS wpływają na wyniki analizy (w tym na różne QALY w ocenianych scenariuszach) - brak jest natomiast przesłanek by miały istotny wpływ na różne wyniki tych analiz

b. różnica QALY dla porównania leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 5 lat vs. leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 3 lat w raporcie Rebif wynosi 0,2611, w raporcie Avonex zaś – 0,1854, przyczynami tej różnicy są:

- widać, że w raporcie Rebif efekt przedłużenia terapii z 3 do 5 lat jest większy odnośnie rzutów choroby (w porównaniu do Raportu Avonex) tj. większe zaoszczędzone koszty leczenia rzutów świadczą o tym, że w modelu Rebif przedłużenie terapii wiązało się z większą redukcją średniej liczby rzutów, co wraz z założeniem większego spadku użyteczności w Raporcie Rebif, sprawia, że większą różnicę QALY w Raporcie Rebif można wyjaśnić większym efektem przedłużenia terapii na redukcję liczby rzutów (prawdopodobieństwo wystąpienia rzutów) odnośnie rzutów) – por. pkt. a.

- wpływ innych różnych założeń w ocenianych raportach na różnicę QALY jest trudny do określenia ale wydaje się, że jest on niewielki

c. różnica kosztów dla porównania leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 5 lat vs. leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 3 lat jest mniejsza w raporcie Rebif (52,8 tys. PLN) w porównaniu do raportu Avonex (57,3 tys. PLN) , przyczynami tej różnicy są:

- większa różnica w kosztach leków pomiędzy 5 i 3 letnią terapią w Raporcie Avonex (ok. 2,5 tys. PLN), która wynika z leczenia dawką Rebif 22 części pacjentów uwzględnionych w raporcie Rebif,

- większe oszczędności związane z leczeniem rzutów w raporcie Rebif (ok. 3,3 tys. PLN)

2. Wybrane analizy wrażliwości dla porównania leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 5 lat vs. leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 3 lat (perspektywa płatnika) oraz wyniki dla perspektywy płatnika i pacjenta w raporcie Avonex przedstawiono poniżej.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości przeprowadzonej w **Raporcie Rebif** uzyskano:

- maksymalne ICERY (dla dożywotnego horyzontu czasowego): wynoszący 278,6 tys. PLN/QALY, zakładając zwiększone tempo przyrostu EDSS (parametr beta w regresji liniowej = górnej granicy przedziału ufności z modelu Trojano 2006 tj. 0,219 zamiast 0,19) oraz wynoszący 279,3 tys. PLN/QALY dla alternatywnego rozkładu czasu trwania choroby z badania Trojano 2006 (rozkład gamma zamiast rozkładu tabelaryczno-jednostajnego z badania ankietowego ████████); maksymalny ICER uzyskano dla 10-letniego horyzontu czasowego = 487,7 tys. PLN/QALY

- minimalny ICER uzyskano dla dyskontowania kosztów 5% oraz dyskontowania efektów 0%, wynosi on 100,4 tys. PLN/QALY

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz wyniki analizy z perspektywy płatnika i pacjenta uzyskane w **Raporcie Avonex** przedstawiono poniżej

Tabela 56. Wyniki analizy ekonomicznej – Raport Avonex: perspektywa płatnika publicznego i pacjenta.

Scenariusz	Avonex (5 lat)	Avonex (3 lata)	Różnica
Średnie koszty przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta [PLN]			
Koszt interferonu beta-1a	██████	██████	57 228
Koszt realizacji programu terapeutycznego	5 161	3 371	1 791
Koszt leczenia rzutów MS	27 426	27 742	-316
Koszty bezpośrednie związane z niesprawnością	221 036	223 406	- 2 371
Koszty (razem)	██████	██████	56 333
Efekty [QALY]			
Zyskane lata życia skorygowane jakością [QALY]	14,2064	14,0212	0,1854
Inkrementalny koszy uzyskania dodatkowego QALY [PLN]			303 772

Tabela 57. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania 5-letniej terapii z 3-letnią terapią IFNβ-1a (Avonex®).

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [PLN]		Różnica QALY		ICER [PLN]	
	NFZ+ pacjent	NFZ	NFZ+ pacjent	NFZ	NFZ+ pacjent	NFZ

Scenariusz podstawowy	56 333,42	57 266,42	0,1854	0,1854	303 772,46	308 803,46
Nie uwzględniono dyskontowania kosztów jak i efektów zdrowotnych	64 760,16	66 591,56	0,4009	0,4009	161 548,21	166 116,74
Nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych, dyskontowanie kosztów przyjęto na poziomie 5%	56 333,42	57 266,40	0,4009	0,4009	140 527,18	142 854,56
Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 5%	56 333,42	57 266,40	0,1419	0,1419	396 997,15	403 572,11
Uwzględniono wartości użyteczności otrzymane na podstawie kwestionariusza HUI	56 333,42	57 266,40	0,1949	0,1949	289 004,21	293 790,62
Uwzględniono wartości użyteczności otrzymane na podstawie wykonanej metaanalizy	56 333,42	57 266,40	0,1363	0,1363	413 372,13	420 218,29
Nie uwzględniono utraty pacjentów z terapii interferonem beta	64 067,34	65 128,32	0,2109	0,2109	303 769,61	308 800,11
Przyjęto średni czas rozpoczęcia terapii interferonem beta od momentu diagnozy na poziomie 3 lat przy równoczesnym podniesieniu wieku kohorty o 3 lata	56 445,99	57 373,80	0,1803	0,1803	313 090,83	318 237,11

3. Inne wyniki analizy ekonomicznej – Raport Avonex

3a. Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania leczenia interferonem beta -1a w TPZ do 4 lat vs. leczenie interferonem beta -1a w TPZ do 2 lat (perspektywa płatnika)

Tabela 58. Wyniki oceny ekonomicznej dla porównania 4-letniej terapii z 2-letnią terapią IFNβ-1a (Avonex).

Perspektywa	Różnica w kosztach całkowitych [PLN]	Inkrementalny koszty uzyskania dodatkowego QALY [PLN]
Płatnik publiczny + pacjent	61 557,51	304 351,35
Płatnik publiczny	62 586,91	309 440,89

Tabela 59. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania 4-letniej terapii z 2-letnią terapią IFNβ-1a (Avonex).

Wariant analizy wrażliwości	Różnica kosztów [PLN]		Różnica QALY		ICER [PLN]	
	NFZ+ pacjent	NFZ	NFZ+ pacjent	NFZ	NFZ+ pacjent	NFZ
Scenariusz podstawowy	61 557,51	62 586,91	0,2023	0,2023	304 351,35	309 440,89
Nie uwzględniono dyskontowania kosztów jak i efektów zdrowotnych	67 350,20	69 283,47	0,4263	0,4263	157 983,11	162 517,97
Nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych, dyskontowanie kosztów przyjęto na poziomie 5%	61 557,51	62 586,91	0,4263	0,4263	144 395,20	146 809,86
Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 5%	61 557,51	62 586,91	0,1567	0,1567	392 927,32	399 498,08
Uwzględniono wartości użyteczności otrzymane na podstawie kwestionariusza HUI	61 557,51	62 586,91	0,2122	0,2122	290 131,82	294 983,57
Uwzględniono wartości użyteczności otrzymane na podstawie wykonanej metaanalizy	61 557,51	62 586,91	0,1486	0,1486	414 274,96	421 202,70
Nie uwzględniono utraty pacjentów z terapii interferonem beta	67 469,92	68 598,09	0,2217	0,2217	304 343,72	309 432,69
Przyjęto średni czas rozpoczęcia terapii interferonem beta od	61 634,27	62 658,75	0,1971	0,1971	312	317

momentu diagnozy na poziomie 3 lat przy równoczesnym podniesieniu wieku kohorty o 3 lata						691,83	889,34
--	--	--	--	--	--	---------------	---------------

3b. W ramach analizy minimalizacji kosztów porównano 4-letnią terapię interferonami beta-1a (Avonex®, Rebif®) do terapii interferonem beta-1b (Betaferon®). Nie wyodrębniono porównania dla poszczególnych preparatów INFβ-1a ze względu na identyczne roczne koszty terapii Avonexem® i Rebifem®. W dożywotnym horyzoncie czasowym średni koszt leczenia jednego pacjenta ze stwardnieniem rozsianym interferonem beta-1a (Avonex®, Rebif®) ponoszony przez płatnika publicznego i pacjenta wyniósł [redacted]. W przypadku rozważania perspektywy płatnika publicznego (NFZ) średni koszt wyniósł [redacted]. W przypadku interferonu beta-1b (Betaferon®) koszty z perspektywy płatnika publicznego wyniosły [redacted] natomiast z perspektywy poszerzonej [redacted]. Różnica w kosztach leczenia jednego pacjenta ze stwardnieniem rozsianym pomiędzy interferonami beta-1a a interferonami beta-1b wyniosła 4 075,46 zł zarówno w przypadku rozpatrywania perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Szczegółowe wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono poniżej:

Tabela 60. Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (NFZ+pacjent) oraz z perspektywy płatnik publicznego (NFZ).

Kategoria kosztowa	IFNβ-1a		IFNβ-1b		Różnica kosztów [PLN]	
	NFZ+ pacjent	NFZ	NFZ+ pacjent	NFZ	NFZ+ pacjent	NFZ
Koszty leków [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4 075,46	4 075,46
Koszty bezpośrednie [PLN]	222 162,88	68 013,05	222 162,88	68 013,05	0,00	0,00
Koszty leczenia rzutów [PLN]	27 540,16	27 540,16	27 540,16	27 540,16	0,00	0,00
Koszty monitorowania terapii [PLN]	4 307,40	4 307,40	4 307,40	4 307,40	0,00	0,00
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4 075,46	4 075,46

Raport COPAXONE

Tabela 61. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania octanu glatirameru z interferonem beta-1a oraz interferonem-1b przy założeniu leczenia przez okres 36 miesięcy (3 lata).

Strategia leczenia	Perspektywa	OG	INF beta-1a	OG	INF beta-1b
Koszt leczenia [PLN]	NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny		-4 558,98		-1 829,47	
Koszt leczenia [PLN]	Społeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny		-4 558,98		-1 829,47	

OG – octan glatirameru

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dla przyjętej perspektywy, w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy założeniu, że czas trwania terapii w TPZ trwa maksymalnie **36 miesięcy (3 lata)**, koszt leczenia immunomodulującego pacjenta z RRMS za pomocą OG jest niższy o **4 559 PLN** dla porównania z terapią INF beta-1a oraz o **1 829 PLN** dla INF beta-1b.

Tabela 62. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania octanu glatirameru z interferonem beta-1a oraz interferonem-1b przy założeniu leczenia przez okres 5 lat.

Strategia leczenia	Perspektywa	OG	INF beta-1a	OG	INF beta-1b
Koszt leczenia [PLN]	NFZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny		-6 792,70		-2 773,94	
Koszt leczenia [PLN]	Społeczna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny		-6 792,70		-2 773,93	

OG – octan glatirameru

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dla przyjętej perspektywy, w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy założeniu, że czas trwania terapii w TPZ trwa **5 lat**, koszt leczenia immunomodulującego pacjenta z RRMS za pomocą OG jest niższy o **6 793 PLN** dla porównania z terapią INF beta-1a oraz o **2 774 PLN** dla INF beta-1b.

Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych

Tabela 63. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: octan glatirameru vs interferon beta-1a.

Parametr	Koszty OG [PLN]	Koszty INF beta-1a [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej [%]
Perspektywa NFZ				
Analiza podstawowa	████████	████████	-4 558,98	0,0
Wiek 20	████████	████████	-4 558,98	0,0
Wiek 40	████████	████████	-4 559,19	0,0
EDSS 0-2,5 100%	████████	████████	-4 748,86	-4,2
EDSS 0-2,5 0%	████████	████████	-4 296,24	5,8
Wygaszanie efektu 2	████████	████████	-4 560,98	0,0
Wygaszanie efektu 3	████████	████████	-4 558,80	0,0
Dyskontowanie 0%	████████	████████	-4 834,10	-6,0
Hosp. po rzucie 23%	████████	████████	-4 727,67	-3,7
Wartość numeryczna dla rzutu	████████	████████	-4 458,65	2,2
INF 22 mcg	████████	████████	42 227,31	1026,2
Wartości numeryczne dla dyskontynuacji	████████	████████	-3 877,46	14,9
Horyzont badań klinicznych	████████	████████	-3 065,64	32,8
Perspektywa społeczna				
Analiza podstawowa	████████	████████	-4 558,98	0,0
Wiek 20	████████	████████	-4 558,85	0,0
Wiek 40	████████	████████	-4 559,20	0,0
EDSS 0-2,5 100%	████████	████████	-4 748,87	-4,2
EDSS 0-2,5 0%	████████	████████	-4 296,23	5,8
Wygaszanie efektu 2	████████	████████	-4 560,98	0,0
Wygaszanie efektu 3	████████	████████	-4 558,80	0,0
Dyskontowanie 0%	████████	████████	-4 834,11	-6,0
Hosp. po rzucie 23%	████████	████████	-4 727,68	-3,7
Wartości numeryczne dla rzutu	████████	████████	-4 465,39	2,1
INF 22 mcg	████████	████████	42 227,31	1026,2
Wartości numeryczne dla dyskontynuacji	████████	████████	-3 971,89	12,9
Horyzont badań klinicznych	████████	████████	-3065,64	32,8

OG – octan glatirameru, INF – interferon, mcg – mikrogramy

Tabela 64. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości: octan glatirameru vs interferon beta-1b.

Parametr	Koszty OG [PLN]	Koszty INF beta-1a [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej [%]
Perspektywa NFZ				
Analiza podstawowa	████████	████████	-1 829,47	0,0
Wiek 20	████████	████████	-1 828,93	0,0

Wiek 40			-1 827,45	0,1
EDSS 0-2,5 100%			-1 903,90	-4,1
EDSS 0-2,5 0%			-1 721,88	5,9
Wygaszanie efektu 2			-1 830,34	0,0
Wygaszanie efektu 3			-1 829,37	0,0
Dyskontowanie 0%			-1 941,03	-6,1
Hosp. po rzucie 23%			-1 912,19	-4,5
Wartość numeryczna dla rzutu			-1 564,48	14,5
Wartości numeryczne dla dyskontynuacji			-2 007,65	-9,7
Horyzont badan klinicznych			-1 498,29	18,1
Perspektywa społeczna				
Analiza podstawowa			-1 829,46	0,0
Wiek 20			-1 828,93	0,0
Wiek 40			-1 827,44	0,1
EDSS 0-2,5 100%			-1 903,89	-4,1
EDSS 0-2,5 0%			-1 721,88	5,9
Wygaszanie efektu 2			-1 830,34	0,0
Wygaszanie efektu 3			-1 829,37	0,0
Dyskontowanie 0%			-1 941,03	-6,1
Hosp. po rzucie 23%			-1 912,20	-4,5
Wartości numeryczne dla rzutu			-1 620,05	11,4
Wartości numeryczne dla dyskontynuacji			-1 983,25	-8,4
Horyzont badan klinicznych			-1 498,30	18,1

OG – octan glatirameru, INF – interferon

Tabela 65. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: OG vs INF beta-1a.

Parametr	Koszty OG [PLN]	Koszty INF beta-1a [PLN]	Koszt inkrementalny* [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej [%]
Perspektywa NFZ				
Analiza podstawowa			-4 558,98	-
Scenariusz minimalny			-5 236,49	-14,9
Scenariusz maksymalny			-3 537,06	22,4
Perspektywa społeczna				
Analiza podstawowa			-4 558,98	-
Scenariusz minimalny			-5 236,49	-14,9
Scenariusz maksymalny			-3 618,97	20,6

OG – octan glatirameru, INF – interferon

Tabela 66. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych: OG vs INF beta-1b.

Parametr	Koszty OG [PLN]	Koszty INF beta-1a [PLN]	Koszt inkrementalny* [PLN]	Spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej [%]
Perspektywa NFZ				
Analiza podstawowa			-1 829,47	-

Scenariusz minimalny	████████	████████	-2 335,47	-27,7
Scenariusz maksymalny	████████	████████	-1 465,45	19,9
Perspektywa społeczna				
Analiza podstawowa	████████	████████	-1 829,46	-
Scenariusz minimalny	████████	████████	-2 286,65	-25,0
Scenariusz maksymalny	████████	████████	-1 500,01	18,0

OG – octan glatirameru, INF – interferon

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Raporty REBIF i AVONEX

W celu określenia dodatkowych wydatków płatnika związanych ze stosowaniem interferonu beta w ramach nowego programu terapeutycznego leczenia stwardnienia rozsianego przeanalizowano i przedstawiono wyniki raportów dostarczonych przez producentów preparatów interferonu beta-1a:

- „Rebif (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu nawracająco-zwalniającej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.” [AW-1b] (raport wykonany przez ██████████ w 2011 r. na zlecenie Merck Sp. z o. o.); Raport Rebif.
- „Interferon beta-1a (Avonex) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza wpływu na budżet.” [AW-3] (raport wykonany przez ██████████ w 2011 r. na zlecenie Gedeon Richter Plc. S.A.); Raport Avonex.

Raport COPAXONE

W celu określenia dodatkowych wydatków płatnika związanych ze stosowaniem octanu glatirameru w ramach nowego programu terapeutycznego leczenia stwardnienia rozsianego przeanalizowano i przedstawiono wyniki raportu dostarczonego przez producenta preparatu Copaxone®:

- „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia finansowania produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego, stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej”. ██████████ 2011.

Raport BETAFERON

W celu określenia dodatkowych wydatków płatnika związanych ze stosowaniem interferonu beta-1b w ramach nowego programu terapeutycznego leczenia stwardnienia rozsianego przeanalizowano i przedstawiono wyniki raportu dostarczonego przez producenta preparatu Betaferon®:

- „Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia”. ██████████, sierpień 2011.

6.3.1. Metodologia oceny

Raporty: REBIF i AVONEX

Celem analizy wpływu na budżet w obydwu raportach jest określenie przewidywanych wydatków, które musiałby ponieść płatnik w przypadku wydłużenia czasu trwania terapii interferonem beta (preparatów: Avonex®, Rebif®, Betaferon®, Extavia®) u pacjentów z rzutowo - remisyjną postacią stwardnienia rozsianego finansowanej w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego z (maksymalnie) 36 miesięcy do (maksymalnie) 60 miesięcy.

Należy więc podkreślić, że analizy ekonomiczne przeprowadzone w raportach dostarczonych przez producenta odnoszą się tylko do jednej z trzech proponowanych zmian w TPZ leczenia SM polegających na:

- 1) zniesieniu punktowego systemu kryteriów kwalifikacji do leczenia w programie w zakresie punktacji przyznawanej za wiek świadczeniobiorcy,
- 2) wydłużenia czasu leczenia w programie do 5 lat.
- 3) obniżenia wieku kwalifikującego do leczenia w programie – kwalifikacja do leczenia od 12 roku życia.

Populację docelową w analizowanych raportach stanowią zatem dorośli pacjenci z rzutowo-remisyjną postacią SM (pacjenci od 16 r.ż. – aktualny program leczenia SM). Zakłada się również, że docelowa populacja pozostaje niezmienną (pacjenci są kwalifikowani do leczenia zgodnie z aktualnym punktowym systemem kryteriów kwalifikacji do leczenia w TPZ).

Raport COPAXONE

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania skutków płatniczych dla budżetu płatnika w przypadku finansowania terapii octanem glatirameru (Copaxone®) w ramach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”, stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej.

Raport BETAFERON

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia zmian w obecnym programie leczenia stwardnienia rozsianego, dotyczących wydłużenia okresu leczenia w programie z trzech do pięciu lat, a także obniżenia wieku w momencie kwalifikacji do leczenia interferonami do 12 roku życia.

Raporty REBIF i AVONEX

Raport Avonex

Horyzont czasowy i perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik + pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowanie populacji

W analizie oszacowano wielkość populacji docelowej chorych na rzutowo-remisyjną SM na podstawie badań epidemiologicznych ale z uwagi na fakt, że w Polsce większość chorych nie jest leczona lub finansuje terapię samodzielnie populacja docelowa nie stanowiła punktu wyjścia do oszacowania łącznych kosztów leczenia stwardnienia rozsianego w analizie. Liczebność populacji leczonej interferonem beta w ramach TPZ oszacowano w oparciu dane NFZ (Informator o umowach) oraz dane sprzedażowe preparatów interferonów na podstawie IMS Health Polska. W analizie przyjęto stałe udziały poszczególnych preparatów oszacowane na podstawie danych sprzedażowych IMS Health Polska z 2010r. i 2008 r. (odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami Rebif). Efektywność terapii, liczbę rzutów oraz odsetek pacjentów przerywających terapię oszacowano w ramach modelowania opartego na badaniach klinicznych długookresowych.

Populacja

Prognozowana liczba pacjentów leczonych interferonem beta w poszczególnych latach w przypadku dotychczasowej długości leczenia chorych w ramach programu terapeutycznego (24 miesiące z możliwością przedłużenia do 36 miesięcy) wynosi około [REDACTED] w roku 2011 i rośnie do około [REDACTED] w roku 2015. W przypadku wydłużenia czasu leczenia pacjentów do 48 miesięcy (z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy)

prognozowana liczba leczonych pacjentów wynosi około [REDACTED] w roku 2011 oraz [REDACTED] w roku 2015.

Koszty

Spójnie z analizą ekonomiczną, uwzględniono wydatki związane z lekami, monitorowaniem terapii, leczeniem rzutów choroby, jak również wydatki związane z innymi kosztami bezpośrednimi.

W tabeli poniżej zestawiono szacunki rocznych kosztów terapii interferonami oraz przyjęte w analizie odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami interferonów.

Tabela 67. Średnie roczne koszty terapii i odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi interferonami.

Nazwa handlowa	Koszt rocznej terapii [PLN]	Odsetek leczonych pacjentów
Rebif 44®	[REDACTED]	[REDACTED]
Rebif 22®	[REDACTED]	[REDACTED]
Avonex®	[REDACTED]	[REDACTED]
Betaferon®	[REDACTED]	[REDACTED]
Extavia®	[REDACTED]	[REDACTED]

Raport Rebif

Horyzont czasowy i perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowanie populacji

W analizie nie wykonano oszacowania epidemiologicznego liczebności populacji. Analiza została oparta na sprawozdaniu NFZ za rok 2009,⁹ z którego zacytowano wysokość rzeczywistych wydatków na preparaty interferonu stosowane w TPZ, oraz na danych dotyczących sprzedaży tych preparatów IMS Health Polska (grudzień 2005-czerwiec 2011). Informacje te posłużyły oszacowaniu projekcji rocznych liczb opakowań i rocznych pacjentoterapii.

Koszty

Oprócz kosztów leków w analizie uwzględniono inne koszty ponoszone przez płatnika tj. koszty wizyt kwalifikujących i monitorujących oraz koszty przewidzianego ryczału diagnostycznego. Z powodu braku rzeczywistych danych o pacjentach aktualnie leczonych w ramach TPZ w obliczeniach przyjęto, że w każdym roku średnio po 1/3 to chorzy w pierwszym, drugim i trzecim roku leczenia. W obliczeniach średnich rocznych kosztów realizacji programu w scenariuszu nowym, podobnie jak w scenariuszu aktualnym, przyjęto, że 1/5 pacjentów leczonych w danym roku rozpoczęła terapię w tym roku. Założono koszty realizacji identyczne jak w analizie ekonomicznej. W odróżnieniu od analizy Avonex nie uwzględniono kosztów bezpośrednich i kosztów leczenia rzutu (ponoszonych także przez płatnika).

Oszacowania liczby opakowań i pacjentoterapii w scenariuszu aktualnym oraz nowym (w 3 wariantach analizy) przedstawia poniższa tabela.

Tabela 68. Oszacowania liczby opakowań i pacjentoterapii w scenariuszu aktualnym.

Interferon	Kategoria	2012	2013	2014
Beta 1-a (Rebif i Avonex)	Opakowania	15 514	15 862	16 142
	Pacjentoterapie	1 293	1 322	1 345
Beta 1-b (Betaferon i Extavia)	Opakowania	23 479	24 019	24 453
	Pacjentoterapie	1 957	2 002	2 038

Tabela 69. Oszacowania liczby opakowań i pacjentoterapii w scenariuszu nowym.

Interferon	Kategoria	2012			2013			2014		
		Wariant	Podst.	Min.	Max.	Podst.	Min.	Max.	Podst.	Min.
Beta 1-a (Rebif i Avonex)	Opakowania	19 678	19 467	19 890	23 598	23 028	24 168	23 794	22 933	24 655
	Pacjentoterapie	1 640	1 622	1 657	1 966	1 919	2 014	1 983	1 911	2 055
Beta 1-b (Betaferon i Extavia)	Opakowania	29 271	28 629	29 914	34 954	33 482	36 426	35 416	33 492	37 340
	Pacjentoterapie	2 439	2 386	2 493	2 913	2 790	3 035	2 951	2 791	3 112

Raport COPAXONE

Rozważaną populacją docelową stanowili chorzy spełniający aktualne kryteria włączenia do programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego”, kwalifikujący się do leczenia octanem glatirameru lub interferonem β (-1a lub -1b). W analizie przyjęto, że **każdego roku** horyzontu czasowego do programu zostaje włączonych **276 nowych pacjentów**.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego** finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z **perspektywy pacjenta**.

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (lata 2012–2016).

W analizie wpływu na budżet porównano skutki finansowe dla budżetu NFZ oraz pacjenta dwóch następujących scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz istniejący, zakładający kontynuację obecnego stanu prawnego dotyczącego finansowania przez NFZ leków immunomodulujących w ramach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”; octan glatirameru stosowany jest w ramach II linii leczenia;

⁹Narodowy Fundusz Zdrowia. Sprawozdanie z działalności NFZ za 2009 r., Czerwiec 2010 r. W sprawozdaniu z 2010 r. (które ukazało się podczas aktualizacji opracowania raportu Rebif) nie uwzględniono interferonu beta-1a, wobec tego analizę oparto na sprawozdaniu z 2009 r.

- scenariusz nowy, w którym octan glatirameru uzyskuje status leku przeznaczonego do stosowania w I linii leczenia immunomodulującego w ramach TPZ (preparaty zawierające interferon β -1a, 1b również mogą być stosowane w ramach I linii leczenia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy wariantów skrajnych – wariantu minimalnego i maksymalnego.

W analizie przyjęto, że 50% pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach I linii stosować będzie octan glatirameru, natomiast pozostałe 50% - preparaty zawierające interferon β . W momencie przerwania leczenia z zastosowaniem octanu glatirameru pacjenci rozpoczynają leczenie interferonem β (przyjęto, że udziały poszczególnych preparatów interferonu β są analogiczne jak w I linii leczenia).

W modelu decyzyjnym (w jednym ramieniu modelu decyzyjnego) uwzględniono następujące stany, w których znaleźć może się pacjent:

- leczenie interferonem β (-1a lub -1b) w ramach I linii leczenia,
- leczenie octanem glatirameru (po zaprzestaniu leczenia interferonem β w ramach I linii),
- leczenie octanem glatirameru w ramach I linii leczenia,
- leczenie interferonem β (-1a lub -1b), (po zaprzestaniu leczenia octanem glatirameru w ramach I linii),
- leczenie objawowo-farmakologiczne (po niepowodzeniu leczenia w II linii)
- zgon (stan terminalny).

W analizie ujęto następujące kategorie kosztów:

- koszty leków immunomodulujących;
- koszty podania leków immunomodulujących;
- koszty monitorowania leczenia immunomodulującego (w tym koszty kwalifikacji do programu);
- koszty leczenia rzutów choroby;
- koszty leczenia objawowego-farmakologicznego.

W analizie uwzględniono jedynie nowych pacjentów włączanych do programu (nie uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w latach 2008-2010) w kolejnych latach horyzontu analizy.

Przyjęto, że zniesienie punktacji kwalifikacji ze względu na wiek chorego (wraz z obniżeniem progu punktowego do poziomu 15 punktów) zgodnie z zapisami nowego TPZ, spowoduje wzrost liczebności o 100% (w stosunku do obecnej liczebności).

Przyjęto, że średni wiek chorego wynosi 38 lat (wartość całkowita środka przedziału 32-45).

W modelu przyjęto, na podstawie polskiego badania epidemiologicznego, że średni stopień niesprawności w skali EDSS pacjentów rozpoczynających leczenie wynosi 3,2.

W analizie rozpatrywano dwa warianty długości leczenia immunomodulującego chorych na SM:

- wariant podstawowy: 3 lata – zgodnie z warunkami TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”,
- wariant dodatkowy (rozważany w ramach analizy wrażliwości): 5 lat – zgodnie z projektem zmian w TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

W pierwszym roku leczenia w ramach TPZ pacjent przyjmuje leki przypisane do I linii leczenia. Z początkiem drugiego roku pacjent może przejść do II linii leczenia wskutek progresji choroby, wystąpienia ciężkiego rzutu choroby (przyjęto, że prawdopodobieństwo ciężkiego rzutu choroby odpowiada prawdopodobieństwu wystąpienia rzutu wymagającego hospitalizacji) albo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych. Z początkiem drugiego roku może wystąpić zgon pacjenta (przejście do terminalnego stanu zgon). Po drugim roku leczenia, zgodnie z opisem TPZ, leczenie w ramach programu może zostać przedłużone o kolejny rok przy spełnieniu odpowiednich kryteriów. W niniejszej analizie przyjęto, że w przypadku przeżycia oraz braku progresji choroby a także niewystąpienia ciężkich rzutów choroby (zdefiniowanych jako rzuty choroby wymagające hospitalizacji), pacjent kontynuuje leczenie. Po trzecim roku przyjęto, że wszyscy pacjenci, którzy przeżyli, kończą leczenie w ramach TPZ (stosują wtedy jedynie leczenie objawowo-farmakologiczne).

W wariantcie dodatkowym, rozpatrującym projekt programu z 5-letnim okresem leczenia immunomodulującego, przyjęto, że leczenie w ramach programu trwa 5 lat. Założenia odnośnie przechodzenia pacjentów pomiędzy stanami modelu oraz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami przyjęto analogicznie do wariantu podstawowego (opisanego w poprzednim akapicie) z zastrzeżeniem, że po trzecim roku nie następuje zakończenie leczenia w ramach programu.

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzono metodą kosztów ogólnych z perspektywy NFZ oraz z perspektywy pacjenta. Wyceny dokonano na podstawie:

- zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych);
- rozporządzeń Ministra Zdrowia (dotyczących refundowanych produktów leczniczych);
- cenników Portalu Medycyna Praktyczna (dotyczących nier refundowanych produktów leczniczych).

Wyceny monetarne kosztów przedstawiają stan na kwiecień 2011 roku.

Tabela 70. Zestawienie kosztów.

Kategorie kosztów	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy pacjenta [PLN]
INF β-1a amp 30 mcg	██████████	0
INF β-1a amp 22 mcg	██████████	0
INF β-1a amp 44 mcg	██████████	0
INF β-1b amp 300 mcg	██████████	0
Octan glatirameru 1 mg	██████████	0
Podanie leku	102,00/jedno podanie leku	0
Kwalifikacja do program oraz monitorowanie leczenia w ramach programu	1 224,00/rok	0
Leczenie rzutu choroby – hospitalizacja	3 570,00/rzut	0
Leczenie rzutu choroby – tryb ambulatoryjny	336,79/rzut	126,68/rzut
Leczenie objawowo-farmakologiczne	5 648,28/rok	8 965,20/rzut

Raport BETA FERON

Populację docelową stanowią pacjenci kwalifikujący się do leczenia stwardnienia rozsianego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego** (NFZ).

W analizie przyjęto **3-letni horyzont czasowy** obserwacji.

W przeprowadzonej analizie porównywano koszty dwóch scenariuszy:

- w **scenariuszu istniejącym** założono brak zmian w obecnym TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”;
- w **scenariuszu nowym** założono wydłużenie okresu leczenia w obecnym TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” z trzech do maksymalnie pięciu lat oraz obniżenie wieku pacjentów kwalifikujących się do leczenia interferonami do 12 roku życia; przeprowadzono trzy warianty scenariusza nowego, wyodrębnione na podstawie zmiennej frekwencji pacjentów, którzy skorzystają z możliwości przedłużenia okresu leczenia w programie o kolejny rok:
 - wariant podstawowy: 15,6% pacjentów z roku poprzedzającego,
 - wariant minimalny: 14,0% pacjentów z roku poprzedzającego,
 - wariant maksymalny: 17,6% pacjentów z roku poprzedzającego.

W oszacowaniu populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia SM w ramach TPZ posłużono się informacjami odnośnie wysokości kontraktów na substancje czynne w programie leczenia SM na rok 2011. oraz danymi IMS dotyczącymi sprzedaży leków stosowanych w programie w latach 2006-2010.

Wg danych NFZ wysokość umów zawartych na rok 2011 na substancje czynne stosowane w programie leczenia SM, w poszczególnych oddziałach NFZ, wyniosła łącznie 120 564 167 PLN. Znając średni roczny koszt terapii pacjenta w programie: 38 083 PLN, spodziewaną liczbę osobolat terapii w 2011 r. oszacowano na 3 166.

W scenariuszu istniejącym założono, że w perspektywie trzech kolejnych lat (2012-2014) liczba osobolat terapii w TPZ „Leczenie SM” będzie utrzymywała się na stałym poziomie, wynikającym z wartości kontraktów podpisanych przez NFZ w 2011 roku (3166).

W scenariuszu nowym założono dodatkowo, że wydłużenie programu od roku 2012 spowoduje wzrost liczby pacjentów w pierwszych dwóch latach nowego programu oraz ustabilizowanie wielkości populacji po roku 2013.

W oszacowaniu odsetka pacjentów, którzy skorzystają z możliwości przedłużenia leczenia wykorzystano dane IMS za okres 2006-2010.

W scenariuszu podstawowym przyjęto, że wydłużenie okresu leczenia w programie o każdy kolejny rok spowoduje, że przeciętnie **15,6% pacjentów z roku poprzedzającego** będzie kontynuowało leczenie.

W oszacowaniu rozpowszechnienia SM w populacji osób w wieku 12-16 lat wykorzystano dane dotyczące liczby hospitalizacji związanych z SM dostępne na stronach NFZ oraz Państwowego Zakładu Higieny, za rok 2009.

Tabela 71. Liczba hospitalizacji związanych ze stwardnieniem rozsianym w 2009 r. (wg Tabeli nr 4 Podmiotu odpowiedzialnego).

Źródło	Grupy wiekowe		
	5 r.ż. – 14 r.ż.	15 r.ż. – 19 r.ż.	7 r.ż. – 18 r.ż.
NFZ_JGP (Grupa A36 – Choroby demielinizacyjne)*	-	-	395
PZH (Chorobowość szpitalna – ICD-10: G35)	41	632	-

* w 87,5% wszystkich przypadków hospitalizacji rozpoznanie główne stanowiło stwardnienie rozsiane

Tabela 72. Liczba pacjentów w TPZ leczenia SM w latach 2012-214 wg scenariusz nowego (wg Tabeli nr 5 Podmiotu odpowiedzialnego).

Wariant scenariusza nowego	2012 r.	2013 r.	2014 r.
podstawowy	3 660	4 231	4 231
minimalny	3 608	4 111	4 111
maksymalny	3 724	4 382	4 382

Tabela 73. Dane IMS dotyczące wielkości rynku leków stosowanych w programie leczenia SM w Polsce w latach 2006-2010 (wg Tabeli nr 6 podmiotu odpowiedzialnego).

Preparat	Liczba osobołat terapii					Udział w rynku				
	2006	2007	2008	2009	2010	2006	2007	2008	2009	2010
Interferon beta	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Betaferon®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Extavia®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Avonex®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Rebif®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Octan glatirameru	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Copaxone®	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
OGÓLEM	938	1 525	2 063	2 965	3 579	100%	100%	100%	100%	100%

W ocenie kosztów uwzględniono **koszty leków** oraz **pozostałe koszty** wynikające z **procedur wykonywanych w trakcie programu**: diagnostyki, wizyt w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacji.

Koszty prowadzenia programu przedstawiono w postaci kosztów zasobów zużytych w trakcie jednego roku leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta w programie.

Tabela 74. Koszty jednostkowe leków stosowanych w programie leczenia SM oraz średni roczny koszt terapii/ 1 pacjenta (wg Tabeli nr 2 Podmiotu odpowiedzialnego).

Preparat	Dawka terapeutyczna	Jednostka	Wartość punktowa jednostki w TPZ [pkt.]	Dopłata NFZ do 1 jednostki leku [PLN] ¹¹	Liczba jednostek /1 pacjenta/rok	Koszt leczenia 1 pacjenta w programie/ rok [PLN]
Rebif® ²	3 x 22 µg /tydz.	amp. 22 mg	12,5000	125,0000	■	■
Rebif® ²	3 x 44 µg /tydz.	amp. 44 mg	25,0000	250,0000	■	■
Avonex®	30 µg /tydz.	amp. 30 mg	75,0000	750,0000	■	■
Betaferon® ³	250 µg co 2. dzień	amp. 300 mg	20,7940	207,9400	■	■

Extavia ^{®3}	250 µg co 2. dzień	amp. 300 mg	20,7940	207,9400	██████████	██████████
Copaxone [®]	20 mg/dzień	1 mg	0,5096	5,0960	██████████	██████████
ŚREDNI ROCZNY KOSZT LECZENIA PACJENTA ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM W TPZ [PLN]⁴						██████████

¹ Cena 1 punktu w terapeutycznych programach zdrowotnych wynosi 10 PLN.

² Preparat Rebif[®] zg. z ChPL może być stosowany w dawce 44 µg lub 22 µg 3 razy w tygodniu.

³ W przypadku interferonu beta 1b (Betaferon[®], Extavia[®]) jedna ampulkostrzykawka preparatu Betaferon[®] zawiera 300 µg interferonu-beta-1b, tj. ilość uwzględniającą 20% nadmiar leku; 1 ml przygotowanego roztworu zawiera 250 µg (8,0 milionów j m.) interferonu beta-1b.

⁴ Średnia ważona liczbą sprzedanych opakowań w 2010 r.

Tabela 75. Roczne koszty obsługi programu w przeliczenia na 1 pacjenta (wg Tabeli nr 7 Podmiotu odpowiedzialnego).

Nazwa świadczenia (kod)	Koszt świadczenia [PLN]	Zużycie zasobów	Wydatki NFZ/ 1 pacjenta/rok [PLN]
Koszty leczenia ambulatoryjnego			
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym zw. z wykonaniem programu (5.08.06.0000004)	102,00	4 wizyty w ramach TPZ	408,00
Koszty leczenia szpitalnego			
hospitalizacja zw. z wykonaniem programu (5.08.06.0000001)	459,00	1 hospitalizacja	459,00
Koszty diagnostyki			
diagnostyka w programie leczenia SM (5.08.06.0000062)	1 224,00	1	1 224,00
Koszty łączne			2 091,00

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Raporty REBIF i AVONEX

Raport Avonex

Analiza jest zgodna z wytycznymi poza nie przeprowadzeniem analizy w scenariuszach skrajnych: minimalnym i maksymalnym.

Z punktu widzenia populacji proponowanej w nowym TPZ istotne wydaje się oszacowanie dodatkowych wydatków związanych z leczeniem dzieci od 12 r.ż. Przeprowadzenie analizy w tym zakresie zgodnej z przyjętą w raporcie metodologią wymaga uwzględnienia efektów zdrowotnych u dzieci (analogicznie do analizy ekonomicznej). Warto jest odnotować, że liczebność populacji dzieci (12-16 lat) rozpoczynających terapię w ciągu roku wynosi ok. 40 [30-50 (██████████)] oraz średnie koszty terapii (średnia ważona odsetkami pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami), przy założeniu, że pozycje rynkowe poszczególnych preparatów u dzieci będą takie same jak u dorosłych, wynoszą ██████████ (koszty realizacji programu (raport Rebif) wynoszą natomiast 1 897,2/rok/pacjenta¹⁰). Zakładając stałą liczbę dzieci rozpoczynających terapię rocznie (40) oraz jednostajny rozkład liczby dzieci rozpoczynających terapię w ciągu roku, dodatkowe wydatki płatnika (związane z leczeniem dzieci w ramach TPZ) wyniosą ██████████ w 2012 r., ██████████ w 2013 r., ██████████ w 2014 r., ██████████ w 2015 r., ██████████ w 2016 r., oraz ██████████ w 2017 r. i w dalszych latach.

¹⁰Koszty te są wyższe niż w raporcie Avonex, w którym ujęto tylko „Diagnostykę w programie leczenia SM” ██████████

Raport Rebif

Analiza jest zgodna z wytycznymi poza nie przeprowadzeniem analizy w perspektywie łącznej płatnika i pacjenta. Brak jest również oszacowania epidemiologicznego populacji docelowej.

W analizie nie uwzględniono kosztów bezpośrednich związanych z niesprawnością oraz kosztów leczenia rzutów (ponoszonych także przez płatnika). Koszty te związane są ze skutecznością terapią interferonem, pominięcie tych kosztów oznacza nie uwzględnienie oszczędności wynikających z leczenia (w wydatkach w ramach TPZ w scenariuszu aktualnym, prognozowanym oraz wydatkach inkrementalnych).

Raport COPAXONE

Ograniczenia

1. Analiza wpływu na budżet rozważa (w scenariuszu nowym) sytuację, w której octan glatirameru stosowany jest w I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Odnosząc się do kryteriów kwalifikacji ww. programu, z rozważaną sytuacją wiązać się będzie wykreślenie punktu „przeciwwskazania do stosowania interferonów beta” z kryteriów kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru.
2. W analizie uwzględniono jedynie nowych pacjentów włączanych do programu w kolejnych latach horyzontu analizy i nie uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w latach 2008-2010.
3. W analizie nie uwzględniono zmian w zapisach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie stwardnienia rozsianego” polegających na obniżeniu wieku kwalifikującego do leczenia w programie – kwalifikacja do leczenia w programie pacjentów od 12 roku życia. W związku z powyższym zapisem, do analizy włączono zawężoną – w stosunku do wskazań – grupę docelową.
4. Przyjęto, że każdego roku horyzontu czasowego go TPZ zostaje włączona stała liczba 276 nowych pacjentów.
5. Kalkulacja wielkości populacji docelowej została dokonana w oparciu o dane jedynie z jednego oddziału wojewódzkiego NFZ (Wielkopolski OW NFZ).

Raport BETAFERON

Ograniczenia wskazane przez Podmiot odpowiedzialny:

1. Główne ograniczenie wynika z założenia dotyczącego oczekiwanej liczby pacjentów w programie leczenia stwardnienia rozsianego. Dane IMS za okres 2006-2010 wskazują na liniowy trend we wzroście zapotrzebowania na leki stosowane w programie. Jednocześnie oszacowana na podstawie danych IMS liczba osobolat terapii w 2010 roku (n=3579), jest niższa od oszacowanej na podstawie kontraktów NFZ dla roku 2011 (n=3166), co jest silnym argumentem sugerującym wyłuszczenie krzywej wzrostu liczby pacjentów w programie stwardnienia rozsianego. Takiego zjawiska, tj. równoważenia liczby pacjentów kwalifikujących się co rok do programu z liczbą pacjentów kończących program, należałoby się spodziewać w TPZ o limitowanej długości terapii.
2. W związku z proponowaną zmianą populacja chorych z SM zwiększy się o grupę pacjentów w przedziale wiekowym 12-16 lat. Ograniczenie wynika z braku informacji dotyczących liczby chorych dokładnie w tym zakresie w Polsce. Bazując na danych NFZ oraz PZH szacujących liczbę hospitalizacji z powodu stwardnienia rozsianego w populacji poniżej 18 roku życia, można jedynie wnioskować, że liczba chorych w wieku 12-16 lat w Polsce, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu, jest na tyle niska, że uwzględnienie jej w niniejszej analizie nie wpłynęłoby znacząco na uzyskane wyniki.
3. Koszty ujęte w analizie obejmują koszty leków oraz koszty obsługi programu. Trzeba jednak zaznaczyć, że leczenie pacjenta ze stwardnieniem generuje również koszty ponoszone przez NFZ poza programem terapeutycznym. Koszty te nie odnoszą się bezpośrednio do omawianego problemu, ponieważ są rozliczane odrębnie od kosztów prowadzenia programu. Główną składową tych kosztów jest hospitalizacja związana z leczeniem ciężkich rzutów, która rozliczana jest w ramach jednorodnych grup pacjentów (dokładnie w ramach grupy: choroby demielinizacyjne; kod świadczenia: 5.51.01.0001036). Koszt tak zdefiniowanego leczenia szpitalnego wynosi ok. 3 570 PLN. Należy spodziewać się, że intensyfikacja leczenia immunomodulującego, poprzez wydłużenie okresu leczenia w programie, obniży częstość rzutów wśród leczonych pacjentów a także wydatki NFZ związane ze szpitalnym leczeniem rzutów. Ze względu na brak danych opisujących odsetek hospitalizacji, których udało by się uniknąć, szacowanie ewentualnych oszczędności w sektorze leczenia szpitalnego wiąże się ze zbyt dużą

niepewnością. Brak uwzględnienia powyższych oszczędności decyduje o konserwatywnym charakterze przeprowadzonej analizy BIA.

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Raporty REBIF i AVONEX

Raport Avonex

Scenariusz aktualny - leczenie rzutowo-remisyjnej postaci SM interferonem beta trwające 24 miesiące z możliwością przedłużenia do 36 miesięcy

Perspektywa płatnika publicznego

Całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosą od [] w roku 2011 (w tym koszty leków [] do [] w roku 2015 (w tym koszty leków []). Wydatki płatnika publicznego poniesione na finansowanie terapii preparatem Avonex® wyniosą około [] w roku 2011 (w tym koszty leku []) oraz [] w roku 2015 (w tym koszty leku []).

Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów od [] w roku 2011 (w tym koszty leków []) do [] w roku 2015 (w tym koszty leków []). Wydatki płatnika publicznego i pacjentów poniesione na finansowanie terapii preparatem Avonex® wyniosą około [] w roku 2011 (w tym koszty leku []) oraz [] w roku 2015 (w tym koszty leku []).

Scenariusz prognozowany - leczenie rzutowo-remisyjnej postaci SM interferonem beta trwające 48 miesiące z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy

Perspektywa płatnika publicznego

Całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosą od [] w roku 2011 (w tym koszty leków []) do [] w roku 2015 (w tym koszty leków []). Wydatki płatnika publicznego poniesione na finansowanie terapii preparatem Avonex® wyniosą około [] w roku 2011 (w tym koszty leku []) oraz [] w roku 2015 (w tym koszty leku []).

Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą od [] w roku 2011 (w tym koszty leków []) do [] w roku 2015 (w tym koszty leków []). Wydatki płatnika publicznego i pacjentów poniesione na finansowanie terapii preparatem Avonex® wyniosą około [] w roku 2011 (w tym koszty leku []) oraz [] w roku 2015 (w tym koszty leku []).

Wydatki inkrementalne

Perspektywa płatnika publicznego

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem decyzji o wydłużeniu czasu trwania terapii interferonem beta do 48 miesięcy z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy wyniesie od 0,8 mln zł w roku 2011 do 67,5 mln zł w roku 2015.

Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów związanych z podjęciem decyzji o wydłużeniu czasu trwania terapii interferonem beta do 48 miesięcy z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy wyniesie od 0,8 mln zł w roku 2011 oraz 67,3 mln zł w roku 2015.

W raporcie Avonex nie przeprowadzono analizy wpływu na budżet w scenariuszach skrajnych.

Raport Rebif

Scenariusz aktualny - leczenie rzutowo-remisyjnej postaci SM interferonem beta trwające 24 miesiące z możliwością przedłużenia do 36 miesięcy

Całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosą od [] w I roku do [] w III roku. Wydatki płatnika publicznego poniesione na finansowanie terapii preparatem Rebif® wyniosą [].

Scenariusz prognozowany - leczenie rzutowo-remisyjnej postaci SM interferonem beta trwające 48 miesięcy z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy

Wariant podstawowy

Całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosą od [redacted] w I roku do [redacted] w III roku. Wydatki płatnika publicznego poniesione na finansowanie terapii preparatem Rebif® wyniosą [redacted].

Wariant minimalny

Całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosą od [redacted] w I roku do [redacted] w III roku. Wydatki płatnika publicznego poniesione na finansowanie terapii preparatem Rebif® wyniosą [redacted].

Wariant maksymalny

Całkowite wydatki płatnika publicznego wyniosą od [redacted] w I roku do [redacted] w III roku. Wydatki płatnika publicznego poniesione na finansowanie terapii preparatem Rebif® wyniosą [redacted].

Wydatki inkrementalne

Wariant podstawowy

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem decyzji o wydłużeniu czasu trwania terapii interferonem beta do 48 miesięcy z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy wyniesie 28,9 mln zł. w I roku, 54,5 mln zł. w II roku, 54,4 mln zł. w III roku.

Wariant minimalny

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem decyzji o wydłużeniu czasu trwania terapii interferonem beta do 48 miesięcy z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy wyniesie 26,4 mln zł. w I roku, 48,4 mln zł. w II roku, 46,1 mln zł. w III roku.

Wariant maksymalny

Prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z podjęciem decyzji o wydłużeniu czasu trwania terapii interferonem beta do 48 miesięcy z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy wyniesie 31,5 mln zł. w I roku, 60,6 mln zł. w II roku, 62,7 mln zł. w III roku.

Wydatki w scenariuszu aktualnym, przyszłym oraz wydatki inkrementalne różnią się pomiędzy raportami Avonex i Rebif z uwagi na nie uwzględnienie w Raporcie Rebif kosztów bezpośrednich związanych z niesprawnością oraz kosztów leczenia rzutów (ponoszonych przez płatnika). Ponadto w raporcie Rebif przyjęto inny sposób oszacowania przyszłych wydatków na leki i realizację TPZ.

Raport COPAXONE

Tabela 76. Łączne wydatki budżetu NFZ, wydatki pacjenta oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym; maksymalnie 3-letni okres leczenia w ramach TPZ (wg Tabel 18, 26 analizy Producenta).

Rok refundacji	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Perspektywa NFZ			
1	[redacted]	[redacted]	-9 814
2	[redacted]	[redacted]	-363 115
3	[redacted]	[redacted]	-900 696
4	[redacted]	[redacted]	-900 696
5	[redacted]	[redacted]	-900 696
Perspektywa pacjenta			
1	[redacted]	[redacted]	7
2	[redacted]	[redacted]	66
3	[redacted]	[redacted]	164
4	[redacted]	[redacted]	164
5	[redacted]	[redacted]	164

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” łączne wydatki NFZ zmniejszyłyby się o 9,8 tys. PLN i 363,1 tys. PLN,

odpowiednio w pierwszym i drugim roku leczenia. W kolejnych trzech latach oszczędności NFZ wynosiłyby 900,7 tys. PLN w skali roku.

Tabela 77. Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym; maksymalnie 5-letni okres leczenia w ramach TPZ (wg Tabeli 33 analizy Producenta).

Rok refundacji	Scenariusz istniejący [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1	████████	████████	-19 627
2	████████	████████	-726 229
3	████████	████████	-1 801 392
4	████████	████████	-3 093 602
5	████████	████████	-4 493 652

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach projektu TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”, oszczędności wynosiłyby od 19,6 tys. PLN w pierwszym roku do 4 493,7 tys. PLN w piątym roku leczenia.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej – w każdym wariantcie wprowadzenie OG jako I linii leczenia immunomodulującego wiąże się z oszczędnościami z perspektywy NFZ w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy (okres 5 lat).

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych wykazały, że jedynie w pierwszym roku wariantu maksymalnego można spodziewać się dodatkowych nakładów rzędu 86,9 tys. PLN co wynika z przyjęcia większych udziałów najtańszego preparatu INF beta-1a (22 mcg). Natomiast w pozostałych latach wariantu maksymalnego jak również w każdym roku wariantu minimalnego należy spodziewać się oszczędności z perspektywy NFZ.

Raport BETAFERON

Tabela 78. Prognozowana liczba sprzedanych opakowań (scenariusz istniejący i nowy); na podstawie Tabel nr 8, 11 Podmiotu odpowiedzialnego).

Preparat	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy		
	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Betaferon®	████	████	████	████	████	████	████
Pozostałe preparaty	████	████	████	████	████	████	████
Łącznie	39 519	39 519	39 519	39 519	45 688	52 819	52 819

Tabela 79. Prognozowana liczba osobołat terapii (scenariusz istniejący i nowy); na podstawie Tabel nr 9, 12 Podmiotu odpowiedzialnego).

Preparat	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy		
	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Betaferon®	██	██	██	██	██	██	██
Pozostałe preparaty	██	██	██	██	██	██	██
Łącznie	3 166	3 166	3 166	3 166	3 660	4 231	4 231

Tabela 80. Przewidywane obciążenia budżetowe związane z prowadzeniem TPZ „Leczenie SM” w latach 2011-2014 (scenariusz istniejący i nowy); na podstawie Tabel nr 10, 13 Podmiotu odpowiedzialnego).

Preparat	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy		
	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Betaferon®	██	██	██	██	██	██	██
Pozostałe preparaty	████	████	████	████	████	████	████
Łącznie	127 139 294	127 139 294	127 139 294	127 139 294	146 983 623	169 925 323	169 925 323

Tabela 81. Wydatki inkrementalne związane z prowadzeniem programu leczenia SM w latach 2012-2014. Scenariusz podstawowy.

Kategorie	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Liczba pacjentów w programie	494	1 065	1 065
Koszty leków [PLN]	████████	████████	████████
Koszty obsługi programu [PLN]	1 033 234	2 227 740	2 227 740
ROCZNE KOSZTY PROGRAMU [PLN]	████████	████████	████████

Zgodnie z wynikami scenariusza istniejącego, liczba pacjentów w TPZ „Leczenie SM” wyniosła ok. ██████████ w latach 2011-2014, natomiast przewidywane obciążenia budżetowe związane z prowadzeniem programu oszacowano na ok. 127,1 mln PLN rocznie.

Wyniki scenariusza podstawowego wskazują, że wprowadzenie zmian w TPZ „Leczenie SM” będzie wiązało się ze zwiększeniem liczby pacjentów w nowym, pięcioletnim programie leczenia SM do ok. 3,7 tys. w 2012 r., 4,2 tys. w 2013 r. oraz 4,2 tys. w 2014 r. W porównaniu ze scenariuszem istniejącym, wydatki NFZ związane z prowadzeniem programu wzrosną o ██████████ w roku 2012 oraz o ██████████ w dwóch kolejnych latach.

Tabela 82. Wydatki inkrementalne związane z prowadzeniem programu leczenia SM w latach 2012-2014. Scenariusz minimalny i maksymalny (na podstawie Tabel nr 18, 22 Podmiotu odpowiedzialnego).

Kategorie	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy		
	2011 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Liczba pacjentów w programie	494	1 065	1 065	1 647	1 904	2 201	2 201
Koszty leków [PLN]	494	1 065	1 065	1 647	1 904	2 201	2 201
Koszty obsługi programu [PLN]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ROCZNE KOSZTY PROGRAMU [PLN]	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 83. Wydatki inkrementalne związane z prowadzeniem programu leczenia SM w latach 2012-2014 (scenariusz minimalny i maksymalny); na podstawie Tabel nr 18, 22 Podmiotu odpowiedzialnego).

Kategorie	Scenariusz minimalny			Scenariusz maksymalny		
	2012 r.	2013 r.	2014 r.	2012 r.	2013 r.	2014 r.
Liczba pacjentów w programie	442	946	946	559	1 216	1 216
Koszty leków [PLN]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty obsługi programu [PLN]	924 135	1 977 282	1 977 282	1 168 004	2 542 093	2 542 093
ROCZNE KOSZTY PROGRAMU [PLN]	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Wyniki scenariusza minimalnego wskazują, że liczba pacjentów w pięcioletnim programie leczenia SM będzie wynosiła ok. 3,6 tys. w 2012 r.; 4,1 tys. w 2013 r. oraz 4,1 tys. w 2014 r. W scenariuszu maksymalnym natomiast, przewidywaną liczbę pacjentów w pięcioletnim programie leczenia SM oszacowano na ok. 3,7 tys. w 2012 r.; 4,4 tys. w 2013 r. oraz 4,4 tys. w 2014 r. W porównaniu ze scenariuszem istniejącym, wydatki NFZ związane z prowadzeniem programu wzrosną o ██████████ w roku 2012, ██████████ oraz o ██████████ w roku 2012 oraz o ██████████ w dwóch kolejnych latach odpowiednio dla scenariusza minimalnego i maksymalnego.

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Tabela 84. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty społeczne i etyczne (wg analiz producentów).

	Betaferon®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	<p>Wydłużenie okresu leczenia SM w ramach TPZ nie wpływa znacząco na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.</p> <p>Obniżenie wieku chorego w momencie kwalifikacji do 12 r.ż. może powodować nieznaczne zmiany w związku z koniecznością modyfikowania dawkowania interferonów oraz częstszym wykonywaniem badań laboratoryjnych w trakcie leczenia u dzieci i młodzieży.</p>	<p>INF beta jest aktualnie finansowany w ramach TPZ u pacjentów z RRMS, dalsze jego finansowanie nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych w przypadku monitorowania terapii, premedykacji lub leczenia działań niepożądanych również nie ulegną zmianie w stosunku do obecnej sytuacji.</p> <p>Dalsze stosowanie INF beta u chorych na SM nie wymaga zmian organizacyjnych w porównaniu do aktualnej struktury.</p>	<p>Wydłużenie finansowania preparatu Rebif® ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd., gdyż TPZ funkcjonuje obecnie. Kontynuacja terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia SM zdefiniowane w opisie TPZ.</p>	<p>Wprowadzenie finansowania OG w ramach I linii leczenia immunomodulacyjnego generalnie nie powinno mieć wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.</p> <p>Wprowadzenie finansowania OG w ramach I linii nie powinno powodować istotnych konsekwencji w wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia (OG oraz INF β cechują się porównywalną skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa). Wprowadzenie finansowania OG w ramach I linii nie stwarza potrzeby przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.</p>
Aspekty społeczne i etyczne	<p>Obecny program leczenia SM dopuszcza zakwalifikowanie tylko osób powyżej 16 roku życia. W praktyce dzieci i młodzież poniżej tej granicy wiekowej nie mają dostępu do LMPCh, ze względu na wysoki koszt terapii.</p> <p>Obniżenie wieku w momencie kwalifikacji stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby chorych w wieku 12 lat i starszych. Ma to istotne znaczenie dla rokowania i przebiegu choroby, ponieważ wdrożenie leczenia we wczesnym stadium choroby może znacząco obniżyć stopień niepełnosprawności chorego a także opóźnić rozwój schorzenia.</p> <p>Druga istotna zmiana w programie</p>	<p>Wydłużenie czasu trwania terapii INF beta u pacjentów z RRMS finansowanej w ramach TPZ do 48 miesięcy (z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy) umożliwi dłuższe leczenie grupie liczącej około 2 776 pacjentów w roku 2011 oraz 4 933 pacjentów w roku 2015. Zgodnie z wynikami przeprowadzonego przeglądu systematycznego długotrwałe leczenie interferonem beta przynosi efekty zdrowotne pacjentom z RRMS.</p> <p>Przerywanie leczenia pacjentom u których terapia daje zadowalające efekty jest więc nieetyczne z moralnego punktu widzenia.</p>	<p>Wydłużenie TPZ leczenia chorych z SM, spowoduje wygenerowanie w tej grupie korzyści istotnych zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa. W przypadku finansowania tego leku w ramach TPZ spodziewane jest uzyskanie widocznej korzyści zdrowotnej w ograniczonej grupie chorych, przy zauważalnych dodatkowych nakładach płatnika publicznego, lecz stanowiących maksymalnie ok. 30% wydatków, które prawdopodobnie zostaną poniesione w tej grupie chorych</p>	<p>Wprowadzenie zmian będących przedmiotem analizy nie powinno faworyzować jednych grup pacjentów kosztem innych grup. Przy jednakowych potrzebach pacjentów dostęp do nowego refundowanego leku powinien być niekwestionowany.</p> <p>Wprowadzenie analizowanych zmian nie powinno powodować problemów społecznych, nie powinno powodować stygmatyzacji, nie powinno rodzić dylematów moralnych, stwarzać problemów dotyczących płci ani stwarzać problemów rodzinnych.</p> <p>Decyzja dotycząca wprowadzenia analizowanych zmian nie stoi w sprzeczności z obowiązującymi obecnie regulacjami prawnymi (tym samym nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie, poza zmianami prawnymi ustanawiającymi OG lekiem I linii leczenia immunomodulującego).</p>

	Betaferon®	Avonex®	Rebif®	Copaxone®
	<p>leczenie SM dotyczy wydłużenie okresu terapii z trzech do maksymalnie pięciu lat. Ma to ogromne znaczenie dla grupy pacjentów, u których dotychczasowe leczenie przyniosło pozytywne skutki. Możliwość kontynuacji daje szansę nie tylko na poprawę obecnego stanu chorego, lecz także zwiększa prawdopodobieństwo opóźnienia progresji choroby w przyszłości.</p> <p>Proponowane zmiany w programie leczenia SM nie powinny powodować ewentualnych problemów społecznych, nie stoją w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, nie stwarzają konieczności dokonywania zmian w prawie i przepisach, nie oddziałują również negatywnie na prawa pacjenta, czy też na prawa człowieka.</p>		<p>w przyszłości. Brak jest dowodów, by systemowe finansowanie preparatu Rebif® mogło wpłynąć na koszty lub wyniki dotyczące innych osób. Dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie jej ze środków publicznych oraz jasno określone kryteria włączenia do TPZ. Decyzja dotycząca finansowania preparatu Rebif® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.</p>	<p>Decyzja ta nie powinna powodować łamania praw pacjenta ani praw człowieka.</p> <p>Stosowanie Copaxone® nie jest związane ze szczególnymi trudnościami dotyczącymi konieczności informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na leczenie. Stosowanie tego leku nie budzi również trudności w zapewnianiu pacjentowi poufności leczenia ani uwzględnianiu indywidualnych preferencji lub potrzeb czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody leczenia. Wprowadzenie finansowania Copaxone® jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu terapeutycznego nie powinno wywoływać lęku u chorych leczonych tą technologią lekową jak również nie powinno grozić niezaakceptowaniem tej technologii.</p> <p>Wprowadzenie finansowania Copaxone® jako I linii leczenia immunomodulującego powinno poszerzyć wachlarz możliwych opcji terapeutycznych, co powinno wpłynąć na wzrost poziomu satysfakcji z udzielanej opieki zdrowotnej, co powinno stanowić odpowiedź na potrzeby chorych wymagających różnych opcji leczenia.</p>

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Raport Copaxone

„Uwzględniając wyniki przeprowadzonej polskiej analizy farmakoekonomicznej, stosowanie octanu glatirameru jest opłacalną technologią lekową w porównaniu z zastosowaniem preparatów interferonu β (-1a oraz -1b). Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania (przez NFZ) octanu glatirameru, jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach TPZ w warunkach polskich, wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Copaxone® wiąże się z oszczędnościami w budżecie płatnika publicznego.”

Raport Avonex

„W Polsce brak jest terapii finansowanej w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w okresie dłuższym niż 3 lata, pomimo faktu, że badania długookresowe wskazują na istotne klinicznie i statystycznie efekty zdrowotne długotrwałego leczenia interferonem beta. Zmiany w programie terapeutycznym umożliwiłyby pacjentom przedłużenie okresu leczenia finansowanego przez płatnika publicznego. Badania odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, że terapia interferonem beta opóźnia rozwój choroby co dodatkowo wpłynęłoby na spadek kosztów bezpośrednich związanych ze stopniem niepełnosprawności z perspektywy pacjenta.”

Raport Rebif

„Zwiększenie dostępności do preparatów interferonu β , w tym leków Rebif 22 i Rebif 44 pozwoliłoby spowolnić postęp choroby, co w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej, przełożyłoby się na uzyskanie dodatkowego przeżycia w pełnej jakości, w porównaniu do chorych, kończących terapię po 3 latach.”

Raport Betaferon

„Wydłużenie okresu leczenia do pięciu lat oraz obniżenie wieku chorych kwalifikujących się do leczenia interferonami do 12 roku życia, stanowią istotne zmiany w obecnym programie leczenia stwardnienia rozsianego. Z jednej strony umożliwiają kontynuowanie terapii przynoszącej pozytywne efekty, z drugiej strony stanowią odpowiedź dla grupy pacjentów, dla których dostęp do LMPCh był dotychczas znacząco ograniczony.”

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Leczenie SM-u interferonem beta -1b, beta-1a oraz octanem glatirameru jest podstawową formą terapii chorych z postacią remitująco-rzutową SM-u. Wymienione wyżej leki zostały oficjalnie zarejestrowane ze wskazaniem do leczenia SM przez organy dopuszczające stosowanie leków w tym FDA i EMEA. We wszystkich krajach EU wszystkie wymienione wyżej metody leczenia w odniesieniu do postaci remitująco-rzutowe SM-u są refundowane. Skuteczność interferonów beta-1b (Betaferon, Extavia), interferonów beta-1a (Avonex, Rebif) oraz octanu glatirameru (Copaxone) została potwierdzona w wieloośrodkowych i randomizowanych badaniach. Możliwość wydłużenia czasu leczenia do 5 lat ma fundamentalne znaczenie dla chorych, u których leczenie immunomodulujące w sposób udokumentowany zmniejsza aktywność kliniczną choroby i hamuje jej postęp.

Leczenie SM-u interferonem beta -1b, beta-1a oraz octanem glatirameru przyczynia się do: zwolnienia postępu choroby i niepełnosprawności, poprawy jakości życia osób chorych na SM i ich rodzin, zmniejszenia wydatków z budżetu opieki społecznej, kosztów rent, zmniejszenia wydatków związanych z opieką nad osobami o znacznej niepełnosprawności, zmniejszenia wydatków związanych z hospitalizacją osób z SM zarówno z powodu leczenia rzutów jak i powikłań, przedłużenia czasu aktywności zawodowej osób z SM i ich rodzin. Jak wynika z badań MSIF, utrata pracy i przedwczesne przechodzenie na renty

stanowi poważne obciążenie dla budżetu państwa i największy jednostkowy koszt związany ze stwardnieniem rozsianym. W ciągu całego życia osoby z SM łączne koszty choroby sięgają 890 tys. euro. Utrata pracy i wcześniejsze przechodzenie na rentę są źródłem 1/3 tych wydatków.

Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowego Zespołu ds. SMu dzieci, należy zapewnić dzieciom dostęp do zarejestrowanego leczenia." Stosowanie octanu glatirameru nie dotyczy neurologii dziecięcej.

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych: polską PTN, wytyczne amerykańskie AAN, brytyjskie NICE, duńskie IRF, niemieckie MSTCG, AWMF, francuskie Prescrire, rekomendacje australijskie tworzone przez Australian Government of Health and Ageing, zalecenia *International Pediatric MS Study Group*, *International Consensus Statement* dotyczące leczenia modyfikującego przebieg SM, a także publikacje Banwell 2007 i Ghezzi 2010. W rekomendacjach zwracano szczególną uwagę na fakt, że stosowanie interferonów beta oraz octanu glatirameru wiąże się ze zmniejszeniem częstości rzutów choroby. Zaznaczano, że u pacjentów spełniających odpowiednie kryteria leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej. W odniesieniu do interferonów beta zalecano kontynuację leczenia w przypadku braku dostępu do lepszych opcji terapeutycznych. Cztery spośród rekomendacji klinicznych były negatywne. Zwracano w nich uwagę m.in. na brak wystarczających dowodów na wpływ octanu glatirameru na opóźnienie progresji choroby. Wśród 7 rekomendacji finansowych (dwie nowozelandzkie PHARMAC, brytyjska NICE, francuskie HAS), jedna była negatywna i opierała się na przeglądzie dowodów efektywności klinicznej i kosztowej interferonów beta oraz octanu glatirameru. Trzy z rekomendacji dotyczyły populacji pediatrycznej. Zwracano w nich uwagę m.in. na brak dostępnych badań RCT wskazujących na skuteczność terapii z zastosowaniem interferonów beta i octanu glatirameru u dzieci. Rekomendacje nie odnosiły się do kwestii wydłużenia czasu terapii.

Analiza kliniczna

Raport Copaxone

W badaniach randomizowanych z 2-letnim horyzontem czasowym wykazano porównywalną efektywność kliniczną octanu glatirameru i IFN β -1b (BEYOND i BECOME) oraz octanu glatirameru i IFN β -1a (REGARD) pod względem progresji w skali EDSS i punktów końcowych związanych z ryzykiem wystąpienia rzutu choroby. Ocena stanu zaawansowania stwardnienia rozsianego za pomocą badania MRI wykazała skuteczniejszą kontrolę zmian widocznych w obrazie T2 za pomocą IFN β , jednakże odsetek pacjentów bez nowych ognisk demielinizacji i zmian typu CAL był porównywalny pomiędzy ocenianymi interwencjami. W grupie przyjmującej octan glatirameru częściej występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia niż w grupach przyjmujących IFN β -1b i IFN β -1a, natomiast znacznie rzadziej objawy grypopodobne.

W badaniach obserwacyjnych z długim horyzontem czasowym (> 5 lat) w kolejnych latach terapii zaobserwowano zachowanie niskiego wskaźnika rzutów choroby oraz dobry stan sprawności ruchowej - ocena w skali EDSS była stabilna lub nastąpiła poprawa u ponad połowy pacjentów do 2/3 pacjentów (w zależności od badania). Terapia była dobrze tolerowana przez pacjentów, a odnotowane działania niepożądane zgodne z ChPL.

Raport Avonex

Wyniki większości długoterminowych badań obserwacyjnych wskazują na statystycznie istotną redukcję liczby rzutów i opóźnienie progresji choroby wg EDSS i progresji do postaci wtórnie postępującej SM (SPMS) u pacjentów dłużej stosujących IFN β w porównaniu do pacjentów z krótszym okresem leczenia lub pacjentów nieleczonych IFN β .

Długoterminowa ocena kliniczna poszczególnych preparatów IFN β (Avonex, Betaferon, Rebif) wskazuje na ich porównywalną skuteczność, w niektórych badaniach Avonex wykazywał przewagę nad Betaferonem pod względem utraty pacjentów z badania (niższy odsetek utraconych pacjentów).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Avonexem oraz Rebifem odnośnie ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, jak również z powodu działań niepożądanych. W porównaniu z Betaferonem, stosowanie Avonexu związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia, a także odsetka pacjentów przerywających terapię bez względu na przyczynę.

Raport Rebif

W badaniach obserwowano utrzymywanie się skuteczności klinicznej interferonu w ocenie częstości występowania rzutów choroby, spowolnienia progresji choroby i niewydolności ruchowej oraz zmian w badaniu rezonansu magne-tycznego mózgowia. Ponadto wykazano, że IFN β -1a jest dobrze tolerowany również w długim okresie leczenia, a częstość związanych z nim działań niepożądanych zmniejsza się w miarę wydłużenia okresu leczenia.

Populacja pediatryczna

Badania oceniające efekt leczenia IFN β lub octanem glatirameru u pacjentów poniżej 16 r.ż. wykazały spadek częstości rzutów i stabilizację stopnia niepełnosprawności w trakcie terapii [Mikaeloff 2001, Pohl 2004, Ghezzi 2005]. Podkreślano dobrą tolerancję leków. Efekty niepożądane (objawy grypopodobne, niewielka leukopenia lub wzrost aktywności transaminaz we krwi) miały charakter przemijający i tylko w pojedynczych przypadkach stanowiły przyczynę odstąpienia od dalszego leczenia.

Analiza ekonomiczna

Raport Avonex

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania **4-letniej terapii z 2-letnią terapią INF beta-1a (Avonex®)** w dożywotnym horyzoncie czasowym oszacowana różnica w QALY wyniosła 0,2023 QALY, na korzyść 4-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®). Różnice te nie są istotne statystycznie.

Koszty z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (**NFZ + pacjent**) w dożywotnym horyzoncie czasowym kształtują się na poziomie ██████████ w przypadku 4-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®) oraz ██████████ dla 2-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®). Różnica w kosztach pomiędzy 4-letnią, a 2-letnią terapią IFN β -1a (Avonex®) wynosi ██████████. Koszty z perspektywy płatnika publicznego (**NFZ**) w dożywotnym horyzoncie czasowym kształtują się na poziomie ██████████ w przypadku 4-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®) oraz ██████████ dla 2-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®). Różnica w kosztach wynosi 62 586,91 PLN. W przypadku NFZ + pacjent inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania 4-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®) zamiast 2-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®) wynosi 304 351,35 PLN, natomiast w przypadku perspektywy NFZ 309 440,89 PLN.

Dla porównania **5-letniej terapii z 3-letnią terapią IFN β -1a (Avonex®)** w dożywotnym horyzoncie czasowym oszacowana różnica w QALY pomiędzy 5-letnią terapią IFN β -1a (Avonex®) a 3-letnią terapią IFN β -1a (Avonex®) wynosi 0,1854 QALY, na korzyść 5-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®). Różnice te nie są istotne statystycznie.

Koszty z perspektywy NFZ + pacjent w dożywotnym horyzoncie czasowym kształtują się na poziomie ██████████ w przypadku 5-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®) oraz ██████████ dla 3-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®). Różnica w kosztach wynosi 56 333,42 PLN. Koszty z perspektywy NFZ w dożywotnym horyzoncie czasowym kształtują się na poziomie ██████████ w przypadku 5-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®) oraz ██████████ dla 3-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®). Różnica w kosztach wynosi 57 266,40 PLN. W przypadku perspektywy NFZ + pacjent inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania 5-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®) zamiast 3-letniej terapii IFN β -1a (Avonex®) wynosi 303 772,46 PLN, natomiast z perspektywy NFZ 308 803,46 PLN.

Raport Rebif

W dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt leczenia pacjenta ze stwardnieniem rozsianym w schemacie zakładającym przedłużoną do 5 lat refundację interferonu β -1a jest równy [REDACTED], a w przypadku stosowania tego leku przez 3 lata – [REDACTED]. Różnica kosztów wynosi **52,8 tys. PLN** na jednego pacjenta. Średnie przeżycie skorygowane o jakość w schemacie 5-letniego TPZ wynosi 12,09 QALY, natomiast w scenariuszu aktualnym 11,83 QALY. Różnica w efektywności pomiędzy porównywanymi scenariuszami wynosi 0,26 QALY. Uzyskana wartość parametru ICER wynosi ok. **202,3 tys. PLN**.

Średnie przeżycie nieskorygowane użytecznością w schemacie uwzględniającym 5-letni TPZ wynosi 19,58 lat, a w scenariuszu aktualnym jest to 19,47 lat. Obliczona na tej podstawie różnica w efektywności pomiędzy porównywanymi scenariuszami wynosi 0,11 roku. Uzyskana wartość parametru ICER wyniosła **494,0 tys. PLN**.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała poprawną stabilność modelu oraz stosunkowo niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

Raport Copaxone

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że dla przyjętej perspektywy, w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że czas trwania terapii w TPZ wynosi maksymalnie **36 miesięcy (3 lata)**, koszt leczenia immunomodulującego pacjenta z RRMS za pomocą OG jest niższy o **4 559 PLN** dla porównania z terapią INF beta-1a oraz o **1 829 PLN** dla INF beta-1b.

W przypadku założenia, że czas trwania terapii w TPZ zostaje wydłużony do **5 lat**, koszt leczenia immunomodulującego pacjenta z RRMS za pomocą OG jest niższy o **6 793 PLN** dla porównania z terapią INF beta-1a oraz o **2 774 PLN** dla INF beta-1b.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OG vs INF beta-1a, wskazują, że parametrem, który najbardziej wpływa na wyniki analizy jest przyjęcie o połowę mniejszej dawki INF beta-1a. W sytuacji stosowania INF beta-1a w dawce 22 mcg, terapia OG jest droższa o 42 227 PLN. W przypadku pozostałych parametrów, dla obu perspektyw, wykazano stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Zarówno w przypadku scenariusza minimalnego oraz maksymalnego (dla perspektywy NFZ i społecznej) leczenie pacjentów z RRMS za pomocą OG jest mniej kosztowne zarówno w porównaniu z terapią INF beta-1a, jak i z INF beta-1b. W przeliczeniu na jednego pacjenta leczenie OG daje oszczędności w wysokości od 3 537 PLN (scenariusz maksymalny) do 5 236 PLN (scenariusz minimalny) oraz od 1 500 PLN (scenariusz maksymalny) do 2 287 PLN (scenariusz minimalny) w horyzoncie dożywotnim odpowiednio dla porównania z INF beta-1a oraz INF beta-1b.

Analiza wpływu na budżet

Raport Avonex

W przypadku podjęcia decyzji o wydłużeniu czasu trwania finansowanej ze środków publicznych terapii interferonem beta z 24 do 48 miesięcy (z możliwością przedłużenia do 60 miesięcy) prognozowane wydatki będą [REDACTED] w roku 2011 oraz [REDACTED] w roku 2015. Wydatki NFZ w przypadku wydłużenia czasu finansowanej terapii będą wyższe o 0,8 mln PLN w roku 2011 oraz o 67,5 mln PLN w roku 2015.

W przypadku perspektywy płatnika publicznego i pacjentów prognozowane wydatki wyniosą [REDACTED] w roku 2011 oraz [REDACTED] w roku 2015. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku wydłużenia terapii będą wyższe o 0,8 mln PLN w roku 2011 PLN oraz o 67,3 mln PLN w roku 2015.

Raport Rebif

Łączne koszty leczenia chorych ze stwardnieniem rozsianym za pomocą interferonu β , w scenariuszu aktualnym, zakładającym stosowanie interferonu beta-1a (Rebif) przez okres maksymalnie 36 miesięcy (zgodnie z aktualnym TPZ) wyniosą [REDACTED] w latach 2012-2014. W wariantach podstawowym analizy, w scenariuszu nowym, zakładającym przedłużenie stosowania interferonu beta-1a z (maksymalnie)

36 miesięcy (do (maksymalnie) 60 miesięcy (najdłuższy okres leczenia interferonem w nowym TPZ) koszty te wzrosną do [REDACTED]. Przewidywane roczne, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2012-2014 wyniosą kolejno 28,9 mln PLN, 54,5 mln PLN i 54,4 mln PLN. Wydatki związane ze stosowaniem samych preparatów Rebif w dawce 22 µg i 44 µg, w scenariuszu aktualnym wyniosą [REDACTED]. W scenariuszu nowym, zakładającym możliwość wydłużenia terapii o 2 lata, koszty te wzrosną do [REDACTED]. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2012-2014 związane z preparatami Rebif wyniosą kolejno **5,4 mln PLN**, **10,0 mln PLN** i **9,9 mln PLN**.

Raport Betaferon

Zgodnie z wynikami scenariusza istniejącego, liczba pacjentów w TPZ „Leczenie SM” wyniosła ok. 3,2 tys./rok w latach 2011-2014, natomiast przewidywane obciążenia budżetowe związane z prowadzeniem programu oszacowano na ok. [REDACTED] rocznie.

Wyniki scenariusza podstawowego wskazują, że wprowadzenie zmian w TPZ „Leczenie SM” będzie wiązało się ze zwiększeniem liczby pacjentów w nowym, pięcioletnim programie leczenia SM do ok. 3,7 tys. w 2012 r., 4,2 tys. w 2013 r. oraz 4,2 tys. w 2014 r. W porównaniu ze scenariuszem istniejącym, wydatki NFZ związane z prowadzeniem programu wzrosną o 19,8 mln PLN w roku 2012 oraz o 42,8 mln PLN w dwóch kolejnych latach.

Wyniki scenariusza minimalnego wskazują, że liczba pacjentów w pięcioletnim programie leczenia SM będzie wynosiła ok. 3,6 tys. w 2012 r.; 4,1 tys. w 2013 r. oraz 4,1 tys. w 2014 r. W scenariuszu maksymalnym natomiast, przewidywaną liczbę pacjentów w pięcioletnim programie leczenia SM oszacowano na ok. 3,7 tys. w 2012 r.; 4,4 tys. w 2013 r. oraz 4,4 tys. w 2014 r. W porównaniu ze scenariuszem istniejącym, wydatki NFZ związane z prowadzeniem programu wzrosną o 17,7 mln PLN w roku 2012, 38,0 mln PLN oraz o 22,4 mln PLN w roku 2012 oraz o 48,8 mln PLN w dwóch kolejnych latach odpowiednio dla scenariusza minimalnego i maksymalnego.

Raport Copaxone

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego” łączne wydatki NFZ zmniejszyłyby się o 9,8 tys. PLN i 363,1 tys. PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku leczenia. W kolejnych trzech latach oszczędności NFZ wynosiłyby 900,7 tys. PLN w skali roku. Oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach projektu TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”, oszczędności wynosiłyby od 19,6 tys. PLN w pierwszym roku do 4 493,7 tys. PLN w piątym roku leczenia.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej.

8. Piśmiennictwo

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. AFSSAPS. Copaxone 20 mg/ml. Rapport public d'évaluation. 2004.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Diagnostik Und therapie der multiple sklerose. 2008.
3. Bacir LVB. Pathology of the thyroid gland and multiple sclerosis: A possible influence on efficacy and tolerability of treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S 2009*; S. Korsakova. 109 (1):10-15
4. Bacir LVB. Pathology of the thyroid gland and multiple sclerosis: A possible influence on efficacy and tolerability of treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S 2009*; S. Korsakova. 109 (1):10-15.
5. Banwell, B. et al. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 109–122 (2011).
6. Banwell, B. et al. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 109–122 (2011);
7. Bencsik K, Füvesi J, Friczka-Nagy Z, et al. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 96 patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research.* 2006; 26(2):96-100.
8. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2010; 16(5):588-596.
9. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology.* 2009 Jun 9;72(23):1976-83.
10. Cadavid D., L. Wolansky, S. Cook i wsp. Betaseron versus copaxone in multiple sclerosis with tripledose gadolinium and 3 Tesla MRI Endpoints (BECOME): announcement of secondary clinical outcome Friday, 12 October 2007 Immunomodulation 1.
11. Carmona O, Casado V, Moral E, et al. Interferon-beta1b in multiple sclerosis: effect on progression of disability and clinical markers of treatment response. *European Neurology.* 2008; 60(6):279-284.
12. Clanet M, Kappos L, Hartung HP, et al. Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis: four-year extension of the European IFNbeta-1a Dose-Comparison Study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2004; 10(2):139-144.
13. Comi G. Advances with Betaferon Therapy: Today, Tomorrow, and Beyond The European Charcot Foundation Symposium, November 29th, 2007; Fiuggi, Italy.
14. Department of Health and Ageing. Information in the PBS Schedule about Copaxone. 2008.
15. Durelli L, Barbero P, Cucci A, et al. Neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with 375 micrograms interferon-beta-1b. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2009; 9(4):387-397.
16. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet.* 2002; 359(9316):1453-1460.
17. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A, et al. Long-term follow-up of the original interferon-beta1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clinical Therapeutics.* 2009; 31(8):1724-1736.
18. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2010; 81(8):907-912.
19. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2006; 113(5):283-287.
20. Ghezzi A et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Multiple Sclerosis* 16(10) 1258–1267.
21. Ghezzi A. et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Multiple Sclerosis* (2010): 16 (10) 1258–1267
22. Ghezzi A. et al. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* (2010) 3(4) 217_228
23. Glatiramer and suspected multiple sclerosis. *Prescrire International.* August 2010/volume 19 N 108.
24. Glatiramer no place in multiple sclerosis. *Prescrire International.* February 2004/volume 13 N 69.
25. Glatiramer with longer follow-up: still no proven benefit in multiple sclerosis. *Prescrire International.* December 2009/volume 18 N 104.
26. Glatiramer: cutaneous necrosis. *Prescrire International.* December 2007/volume 16 N 92.
27. Goodin DS et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58;169-178.
28. Goodin DS et al. Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis Report of The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and The MS Council for Clinical Practice Guidelines. 2011.
29. Haute autorité de santé. HAS. COPAXONE 20 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable. 20 listopada 2002.
30. Haute autorité de santé. HAS. COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable, seringue pré-remplie. 6 kwietnia 2011.
31. Haute autorité de santé. HAS. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 27/08/2009. COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable. 2 czerwca 2010.

32. Haute autorite de santé. HAS. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30/12/2006. (REBIF 22/44 µg)/0,5 ml solution injectable. 2 czerwca 2010.
33. Haute autorite de santé. HAS. EXTAVIA 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable. 21 lipiec 2010.
34. Huppke P et al. A Practical Guide to Pediatric Multiple Sclerosis. *Neuropediatrics* 2010; 41: 157 – 162.
35. Institut for Rationel Farmakoterapi. IRF. Sygdomsmodificerende behandling af multipel sklerose. 2010.
36. ██████████ Rebif® (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu nawracająco-zwalniającej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████ 2011.
37. ██████████ Rebif® (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu nawracająco-zwalniającej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████ 2011.
38. ██████████ Rebif® (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu nawracająco-zwalniającej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.2. ██████████ sierpień 2011
39. ██████████ Rebif® (interferon beta-1a) w długookresowym leczeniu nawracająco-zwalniającej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.2. ██████████ sierpień 2011.
40. Kappos L, Clanet M, Sandberg-Wollheim M, et al. Neutralizing antibodies and efficacy of interferon beta-1a: a 4-year controlled study. *Neurology*. 2005; 65(1):40-47.
41. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006; 67(6):944-953.
42. Lebrun C, Debouverie M, Vermersch P, et al. [CARIMS (Cancer Risk In Multiple Sclerosis) project: impact of long-term treatment]. *Revue Neurologique*. 2007; 163(1):38-46.
43. ██████████ Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem β-1a i 1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. ██████████ kwiecień 2011
44. ██████████ Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem β-1a i 1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. ██████████, kwiecień 2011.
45. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11.
46. Milanese C, Beghi E, Giordano L, et al. A post-marketing study on immunomodulating treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis in Lombardia: preliminary results. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2005; 26 Suppl 4:S171-173.
47. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, et al. A post-marketing study on interferon beta 1b and 1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2003; 74(12):1689-1692.
48. MS Freedma et al. International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2002; 8: 19-23.
49. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia finansowania produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego, stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej. ██████████ 2011;
50. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia finansowania produktu leczniczego Copaxone® (octan glatirameru) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego, stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej. ██████████ 2011.
51. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Basic and escalating immunomodulatory treatments in Multiple Sclerosis. 2008.
52. National Institute for Clinical Excellence. NICE. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis Technology Appraisal Guidance - No.32. 2002.
53. National Institute for Clinical Excellence. NICE. Multiple sclerosis: National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. 2004.
54. O'Connor P, Filippi M, Amason B, Comi G et al. 250 µg or 500 µg interferon β-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study *The Lancet Neurology*, Volume 8, Issue 10, Pages 889-897.
55. Panitch H, Goodin D, Francis G, et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005; 239(1):67-74.
56. Paolillo A, Pozzilli C, Giugni E, et al. A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with Interferon-beta. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2002; 9(6):645-655.
57. Patti F, Pappalardo A, Florio C, et al. Effects of interferon beta-1a and -1b over time: 6-year results of an observational head-to-head study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006; 113(4):241-247.

58. Petrova LV, Boiko AN, Batysheva TT, Gusev EI. Effect of glatiramer acetate (copaxone) on the structure and functions of the thyroid gland in patients with multiple sclerosis]. *Zh.Nevrol.Psikhiatr.Im S S Korsakova* 2010; 110 (12):41-45 (dostęp do abstraktu)
59. Petrova LV, Boiko AN, Batysheva TT, Gusev EI. Effect of glatiramer acetate (copaxone) on the structure and functions of the thyroid gland in patients with multiple sclerosis]. *Zh.Nevrol.Psikhiatr.Im S S Korsakova* 2010; 110 (12):41-45 (dostęp do abstraktu).
60. Pharmaceutical Management Agency. PHARMAC. Funding for rivaroxaban, moxifloxacin, and access changes for interferon beta-1-beta (and other multiple sclerosis treatments). 9 listopada 2010.
61. Pokryszko-Dragan A. Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozsianego – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne. *Neurologia Dziecięca*. vol.19/2010, nr 37
62. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Killestein J, McFarland HF, Oger J, Pachner AR, Petkau J, Reder AT, Reingold SC, Schellekens H, Sorensen PS. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (7):740-750
63. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Killestein J, McFarland HF, Oger J, Pachner AR, Petkau J, Reder AT, Reingold SC, Schellekens H, Sorensen PS. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (7):740-750.
64. Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-emitting multiple sclerosis. *European Neurology.* 2008; 59(3-4):131-135.
65. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, et al. Post-marketing survey on clinical re-sponse to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol. Sci.* 2005;26(Suppl4):S174-178.
66. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001; 56(12):1628-1636.
67. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology.* 2001;56(12):1628-1636.
68. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in re-lapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet.* 1998;352(9139):1498-1504.
69. Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A, et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferonbeta- 1b for relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2010; 74(23):1877-1885.
70. Río J, Tintoré M, Nos C, et al. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *Journal of Neurology.* 2005; 252(7):795-800.
71. Río J, Tintoré M, Nos C, et al. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J. Neurol.* 2005;252(7):795-800.
72. Rowińska M, Golicki D, Niewada M. Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest. Warszawa, sierpień 2011
73. Rowińska M, Golicki D, Niewada M. Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. HealthQuest. Warszawa, sierpień 2011.
74. Ruggieri RM, Settiani N, Viviano L, et al. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 2003; 24(5):361-364.
75. Russo P, Paolillo A, Caprino L, Bastianello S, Bramanti P. Effectiveness of interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian cohort study. *J Eval Clin Pract.* 2004;10(4):511-518.
76. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Interferon beta w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Wersja 1.0. ██████████ 2011.
77. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Interferon beta w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Wersja 1.0. ██████████ 2011.
78. ██████████ Interferon beta-1a (Avonex) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. Analiza ekonomiczna. ██████████ 2011.
79. Selmaj K. Leczenie przyczynowe stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005, tom 1, 3, 118.123.
80. ██████████ Analiza kliniczna. Interferon beta w długoterminowym leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. ██████████ 2011.
81. ██████████ Analiza kliniczna. Interferon beta w długoterminowym leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego. ██████████ 2011.
82. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ravnborg M, et al. Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in denmark: a prospective nationwide survey. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* 2006; 12(3):253-264.
83. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ravnborg M, et al. Immunomodulatory treatment of multiple sclerosis in denmark: a prospective nationwide survey. *Mult. Scler.* 2006;12(3):253-264.
84. ██████████ Octan glatirameru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego – analiza minimalizacji kosztów”. ██████████ 2011.
85. Stenager EN, Stage KB, Stenager E. Risk of affective disorder in multiple sclerosis]. *Ugeskr. Laeger* 2011; 173 (2):123-126
86. Stenager EN, Stage KB, Stenager E. Risk of affective disorder in multiple sclerosis]. *Ugeskr. Laeger* 2011; 173 (2):123-126.

87. Tilbery CP, Mendes MF, Oliveira BESD, et al. Immunomodulatory treatment in multiple sclerosis: experience at a Brazilian center with 390 patients. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2006; 64(1):51-54.
88. Trojano M, Paolicelli D, Lepore V, et al. Italian Multiple Sclerosis Database Network. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2006; 27 Suppl 5:S358-361.
89. Trojano M, Paolicelli D, Lepore V, et al. Italian Multiple Sclerosis Database Net-work. *Neurol. Sci.* 2006;27(Suppl5):S358-361.
90. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, et al. The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2005; 26 Suppl 4:S179-182.
91. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore GB, et al. The IFNbeta treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurol. Sci.* 2005;26(Suppl4):S179-182.
92. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2007; 61(4):300-306.
93. Trojano M, Russo P, Fuiani A, et al. The Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN): the risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12(5):578-585.
94. Trojano M, Russo P, Fuiani A, et al. The Italian Multiple Sclerosis Database Net-work (MSDN): the risk of worsening according to IFNbeta exposure in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006;12(5):578-585.
95. van d, V, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch.Neurol.* 2010; 67 (4):402-407
96. van d, V, Gilli F, Bertolotto A, Knol DL, Uitdehaag BM, Polman CH, Killestein J. Clinical effect of neutralizing antibodies to interferon beta that persist long after cessation of therapy for multiple sclerosis. *Arch.Neurol.* 2010; 67 (4):402-407.
97. Varoglu AO, Varoglu E, Bayraktar R, Aygul R, Ulvi H, Yildirim K. The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. *J.Back.Musculoskelet.Rehabil.* 2010; 23 (1):25-29
98. Varoglu AO, Varoglu E, Bayraktar R, Aygul R, Ulvi H, Yildirim K. The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. *J.Back.Musculoskelet.Rehabil.* 2010; 23 (1):25-29.
99. Wilczek A. Stwardnienie rozsiane u dzieci: objawy kliniczne, diagnostyka, różnicowanie i leczenie. *Neurologia Dziecięca*. Vol.19/2010, nr 37
100. Wolansky L., S. Cook, J. Skurnick i wsp. Betaseron vs. Copaxone in MS with triple-dosegadolinium and 3-T MRI Endpoints (BECOME): announcement of final primary study outcome Friday, 12 October 2007 Immunomodulation

9. Załączniki

- AW-1. Analiza efektywności klinicznej Avonex[®]
- AW-2. Analiza efektywności klinicznej Rebif[®]
- AW-3. Analiza efektywności klinicznej Copaxone[®]
- AW-4. Analiza ekonomiczna Avonex[®]
- AW-5. Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet Rebif[®]
- AW-6. Analiza ekonomiczna Copaxone[®]
- AW-7. Analiza wpływu na budżet Avonex[®]
- AW-8. Analiza wpływu na budżet Copaxone[®]
- AW-9. Analiza wpływu na budżet Betaferon[®]
- AW-10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avonex[®]
- AW-11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif[®]
- AW-12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Copaxone[®]
- AW-13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Betaferon[®]
- AW-14. Pismo zlecające MZ z dnia 31.03.2011 r.
- AW-15. Ocena formalna zgodności z wytycznymi Avonex[®]
- AW-16. Ocena formalna zgodności z wytycznymi Rebif[®]
- AW-17. Ocena formalna zgodności z wytycznymi Copaxone[®]
- AW-18. Ocena formalna zgodności z wytycznymi Betaferon[®]
- AW-19. Stanowisko eksperckie [REDAKCE]
- AW-20. Stanowisko eksperckie [REDAKCE]
- AW-21. Stanowisko eksperckie [REDAKCE]
- AW-22. Badania włączone do analizy klinicznej Avonex[®]
- AW-23. Badania włączone do analizy klinicznej Rebif[®]
- AW-24. Badania włączone do analizy klinicznej Copaxone[®]
- AW-25. rekomendacja kliniczna Polska PTN 2005
- AW-26. rekomendacja kliniczna USA AAN 2002
- AW-27. rekomendacja kliniczna USA AAN 2011
- AW-28. rekomendacja kliniczna Freedman 2002
- AW-29. rekomendacja kliniczna Australia 2008
- AW-30. rekomendacja kliniczna Anglia NICE 2002
- AW-31. rekomendacja kliniczna Dania IRF 2002
- AW-32. rekomendacja kliniczna Niemcy MSTCG 2006
- AW-33. rekomendacja kliniczna Niemcy AWMF 2008
- AW-34. rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2010
- AW-35. rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2009
- AW-36. rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2007
- AW-37. rekomendacja kliniczna Francja Prescrire 2004
- AW-38. rekomendacja kliniczna Niemcy 2010 (dzieci)
- AW-39. rekomendacja kliniczna Banwell 2011 (dzieci)
- AW-40. rekomendacja kliniczna Ghezzi 2010 (dzieci)
- AW-41. publikacja Pokryszo-Dragan 2010 (dzieci)
- AW-42. publikacja Wilczek 2010 (dzieci)
- AW-43. rekomendacja finansowa Nowa Zelandia 2010
- AW-44. rekomendacja finansowa Francja HAS 2002
- AW-45. rekomendacja finansowa Anglia 2004
- AW-46. rekomendacja finansowa Francja 2002
- AW-47. rekomendacja finansowa Francja 2004
- AW-48. rekomendacja finansowa Francja HAS 2010_Copaxone
- AW-49. rekomendacja finansowa Francja HAS 2011
- AW-50. rekomendacja finansowa Francja HAS 2010_Extavia
- AW-51. rekomendacja finansowa Francja HAS 2010_Rebif
- AW-52. obowiązujący TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”
- AW-53. projekt TPZ „Leczenie stwardnienia rozsianego”