



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku Rebif (interferon
beta-1a) w ramach programu lekowego: „Leczenie
stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-17/2014

Data ukończenia: 27 czerwca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Merck Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Merck Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Merck Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: ██████████

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem ██████████ o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: ██████████

Wykaz skrótów

AAN - Amerykańska Akademia Neurologii (ang. *American Academy of Neurology*)
ABN - Brytyjskie Towarzystwo Neurologiczne (ang. *Association of British Neurologists*)
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWFM – niem. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*
bd - brak danych
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CADTH- Kanadyjska agencja HTA (ang. *Canadian Agency for Drugs Technologies in Health*)
CI –przedział ufności (ang. *Confidence Interval*)
CPI - consumer price index
CUA - Analiza kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*)
EDSS- skala uszkodzeń układu nerwowego Kurtzkego (ang. *Expanded Disability Status Scale*)
EMA -Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMSP -Europejska Platforma Stwardnienia Rozsianego (ang. *European Multiple Sclerosis Platform*)
EQ-5D - standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *EuroQol – 5 Dimensions*)
FDA - Agencja Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. *Food and Drug Administration*)
GA- octan glatirameru (ang. *Glatiramer acetate*)
GUS - Główny Urząd Statystyczny
HAS- Francuska agencja HTA (franc. Haute Autorité de Santé)
HUI - Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (ang. *Health Utilities Index*)
i.m.- podanie domięśniowe
ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*)
ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
IFN - Interferon
IPMSSG - międzynarodowa grupa badawcza nad SM dla populacji pediatrycznej (ang. *International Pediatric MS Study Group*)
IS- wynik (różnica istotny statystycznie)
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD –średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (ang. *Mean Difference*)
MS - stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*)
MSDN - *Multiple Sclerosis Database Network*
MZ - Ministerstwo Zdrowia
MSFC- *Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym* (ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite*)
NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE- Brytyjska agencja HTA (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*)
NNT – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. *Number Needed to Treat*)
NOS- Skala oceny badań nierandomizowanych (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*)
OUN - ośrodkowy układ nerwowy
PBAC- Australijska agencja HTA (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
PPMS- pierwotnie przewlekłe postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*)
PRMS - Postępująca z nakładającymi się rzutami postać MS (ang. *progressive relapsing multiple sclerosis*)
PPMS - pierwotnie postępująca postać MS (ang. *Primary Progressive Multiple Sclerosis*)
QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*)
RRMS - zwalniająco-nawracająca postać MS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis*)
RCT- randomizowane badanie kliniczne (ang. *Randomized Controlled Trial*)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RR – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*)

s.c. - podanie podskórne

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

SG - metoda pomiaru użyteczności za pomocą loterii (ang. *Standard Gamble*)

SM - stwardnienie rozsiane (ang. *Multiple Sclerosis*)

SPMS - wtórnie postępujące stwardnienie rozsiane (ang. *Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)

VAS- wizualna Skala Analogowa (ang. *Visual Analogue Scale*)

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

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3. Ocena analizy klinicznej	23
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	23
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	28
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	29
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	29
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	29
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	35
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	67
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	68
4. Ocena analizy ekonomicznej	76
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	76
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	77
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	83
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	83
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	83
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	85
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	86
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	90
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	90
5. Ocena analizy wpływu na budżet	90
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	93

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	94
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	94
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	96
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	96
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	97
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	97
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	99
9.1. Rekomendacje kliniczne	99
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	100
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	100
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	101
11. Opinie ekspertów.....	103
12. Kluczowe informacje i wnioski	106
13. Źródła.....	114
14. Załączniki	115

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 07.05.2014 r., znak: MZ-PLA-460-16752-98/KK/14

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Leki:

[Redacted]

Wnioskowane wskazanie: Leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Merck Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Merck Serono Europe Limited

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Biogen Idec Limited, Biogen Idec France - Avonex

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> [dostęp: 16.05.2014r.]

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Bayer Schering AG, Schering AG – Betaferon (interferonum beta-1b).
 2. Novartis – Extavia (interferonum beta-1b).
 3. Teva Pharmaceuticals Ltd – Copaxone (glatirameri acetat)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, wpłynął do AOTM dnia 7 maja 2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-16752-98/KK/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Do wniosku dołączono komplet analiz:

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 20 maja 2014 r., znak: AOTM-OT-4351-17(3)/TG/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 21 maja 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20827-7/KWA/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełniania na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty. Dnia 28 maja 2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 26 maja 2014 r., znak: MZ-PLR-460-20827-8/KWA/14, uzupełnienia analiz przekazane przez wnioskodawcę.

Wnioskowany lek jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Maksymalny czas leczenia interferonem beta-1a wg programu wynosi 60 miesięcy.

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

Dotychczas AOTM oceniła jeden produkt leczniczy zawierający interferon beta-1a (Avonex) oraz kilkakrotnie wypowiadała się w sprawie finansowania leków w ramach programu lekowego/terapeutycznego programu zdrowotnego, w tym m.in.: interferonów beta. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia [AOTM 2014].

Technologia medyczna	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
interferon beta-1a			
Avonex (interferon beta 1a), roztwór do wstrzykiwań 30 mcg, 4 amp.-strz. (+4 igły), 0,5 ml, kod EAN: 5909990008148 we wskazaniu: leczenie immunomodulującego powyżej 60 miesięcy w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”	Stanowisko RP nr 131/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 116/2014 z dnia 5 maja 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości (RP) uważa za zasadne objęcie refundacją niniejszej technologii medycznej, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem określenia kryteriów zakończenia leczenia, w razie braku skuteczności leczenia, analogicznie do kryteriów określonych przez NICE w 2013 r. <u>Uzasadnienie:</u> Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako I linia leczenia. W żadnej z 23 odnalezionych wytycznych nie zdefiniowano maksymalnego dopuszczalnego czasu leczenia. Wg odnalezionych publikacji, czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo, jak długo terapia jest skuteczna i bezpieczna.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją niniejszej technologii medycznej z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność prowadzenia leczenia immunomodulującego powyżej 60 miesięcy interferonem-beta 1a w rzutowo-remisyjnej postaci SM. W jego opinii wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców, ze względu na ocenianej terapii w wydłużonym horyzoncie oraz znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu

Technologia medyczna	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
			trwania terapii do 5 lat.
Stosowanie interferonu beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)” powyżej przewidzianego treścią programu 60-miesięcznego okresu czasu z uwzględnieniem przedłużenia okresu stosowania octanu glatirameru w ramach przedmiotowego programu ¹	Opinia Prezesa AOTM z dnia 18 października 2013 r.	Nie dotyczy.	<u>Zalecenia i uzasadnienie:</u> W opinii Prezesa przedłużenie okresu stosowania niniejszych substancji czynnych jest uzasadnione i znajduje oparcie w odnalezionych dowodach naukowych, rekomendacjach klinicznych oraz opiniach ekspertów.
Świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” ²	Stanowisko RK Nr 86/2011 z dnia 26 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 71/2011 z dnia 26 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna (RK) uważa za zasadne zakwalifikowanie niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej w zakresie oraz przy warunkach realizacji zaproponowanych w załączniku do zlecenia, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych (TPZ). <u>Uzasadnienie:</u> Rada podtrzymuje dotychczasowe stanowiska dotyczące leków stosowanych w programie. Ponadto nowy program likwiduje błędy aktualnie prowadzonego programu takie, jak punktacja faworyzująca młodszych pacjentów, dopuszcza do leczenia pacjentów poniżej 16 roku życia i wydłuża maksymalny czas leczenia do 5 lat.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego z zakresu TPZ. <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych badań można wnioskować, że leki stosowane w terapii SM w ramach przedmiotowego programu są skuteczne i stosunkowo bezpieczne. Wnioskowany projekt programu zdrowotnego poprawia obecną sytuację w zakresie dostępu pacjentów do terapii, poprzez rozszerzenie grupy docelowej.
Świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie stwardnienia rozsianego” ²ⁿ	Stanowisko RK nr 85/2011 z dnia 26 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 70/2011 z dnia 26 września 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu TPZ. <u>Uzasadnienie:</u> Negatywne stanowisko Rady ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej, poprawionej wersji programu.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu TPZ, w zakresie oraz przy warunkach obecnie obowiązujących. <u>Uzasadnienie:</u> Obecnie obowiązujący program zdrowotny wymaga wprowadzenia zmian ukierunkowanych na zwiększenie dostępności pacjentów do przedmiotowej terapii.
„Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006 - 2008” ³	Uchwała RK Nr 01/2007 z dnia 23 sierpnia 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada rekomenduje finansowanie interferonu beta ze środków publicznych pod następującymi warunkami: •ograniczenia kosztów zakupu leków, •ograniczenia stosowania interferonu beta do grupy pacjentów mogących uzyskać największą korzyść zdrowotną, •prowadzenia dobrej, niezależnej oceny efektywności praktycznej i kosztów stosowanej terapii w oparciu o rejestr pacjentów. Rada nie zaleca finansowania ze środków publicznych leczenia SM octanem glatirameru. <u>Uzasadnienie:</u> Interferon beta to interwencja o udowodnionej, ale niskiej efektywności	Nie dotyczy.

¹ uwzględniono produkty lecznicze, takie jak: Rebif, Avonex (interferony beta-1a), Betaferon, Betaseron (interferon beta-1b), Copaxone (octan glatirameru).

² uwzględniono produkty lecznicze, takie jak: Rebif, Avonex (interferony beta-1a), Betaferon, Extavia (interferon beta-1b), Copaxone (octan glatirameru).

³ uwzględniono produkty lecznicze, takie jak: Rebif, Avonex (interferony beta-1a), Betaferon (interferon beta-1b), Copaxone (octan glatirameru).

Technologia medyczna	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		klinicznej i niskiej opłacalności. Natomiast brak jest wystarczająco mocnych dowodów na skuteczność octanu glatirameru w hamowaniu rzutów i spowalnianiu postępu choroby.	

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były również inne produkty lecznicze: Copaxone (octan glatirameru) oraz Betaferon (interferonum beta-1b), które są aktualnie finansowane obok pozostałych interferonów beta w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”. Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące innych świadczeń stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego [AOTM 2014].

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Interferon beta-1b (Betaferon)			
Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” □	Rekomendacja nr 147/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferon beta-1b), we wskazaniach: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby [komunikat na stronie www AOTM: http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=858]	Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon, interferonum beta-1b, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Betaferon (interferonum beta-1b), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 mcg, 15 zest., kod EAN 5909990619375, w ramach wnioskowanego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, i wydawanie go pacjentom w ramach istniejącej grupy limitowej bezpłatnie w ramach tego programu powyżej 60. miesiąca terapii, we wskazaniu: u pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich 2 lat wystąpiły przynajmniej 2 rzuty choroby. W opinii polskich ekspertów klinicznych, finansowanie terapii produktem leczniczym Betaferon powyżej 60 mies., jest celowe pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia. Betaferon jest jednym z kilku głównych leków stosowanych w I linii leczenia SM. Skuteczność długoterminowej terapii ocenianym lekiem w okresie kilkunastoletnim została wykazana w obserwacyjnych badaniach klinicznych. Wyniki dostępnych publikacji wskazują, że długoterminowa terapia IFN beta-1b w SM opóźnia progresję choroby do postaci wtórnie postępującej SM, może zmniejszać średnią częstość rzutów choroby oraz spowalnia postępowanie stopnia niepełnosprawności. Prezes Agencji akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka i nie wnosi uwagi do programu lekowego.
Octan glatirameru (Copaxone)			
Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawek po 1 ml), we wskazaniu:	Rekomendacja nr 117/2014 z dnia 5 maja 2014 r. Prezesa Agencji Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2014 z	Zalecenie: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 20 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawek po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)” powyżej przewidzianych	Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawek po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.	dnia 5 maja 2014 r.	<p>treścią aktualnego programu 60 miesięcy, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie: Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia SM. Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została dokładnie określona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem zmniejsza chorobowość i śmiertelność pacjentów z SM. Większość obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych, dotyczące leczenia SM, zaleca stosowanie terapii tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych. Taka też jest praktyka na całym świecie. Należy podkreślić, że przerwanie skutecznej terapii powoduje szybki nawrót choroby oraz pogorszenie stanu zdrowia u ponad 70% pacjentów. Z tego powodu, w opinii wszystkich krajowych ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej MS powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia.</p> <p>Z uwagi na częstsze występowanie rzutów choroby w populacji dziecięcej oraz krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi rzutami w porównaniu do populacji osób dorosłych, czas leczenia u dzieci także nie powinien być ograniczony.</p>	<p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Copaxone (octan glatirameru) roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 28 szt. (4 blistry po 7 ampułkostrzykawkę po 1 ml), kod EAN 5909990071065 we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, powyżej przewidzianych treścią aktualnego programu 60 miesięcy.</p> <p>Copaxone jest podstawowym lekiem stosowanym w I linii leczenia SM. Skuteczność stosowania leku w okresie kilkuletnim została potwierdzona w badaniach klinicznych i terapia tym preparatem spowalnia postęp choroby i niepełnosprawności pacjentów. Większość obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych zaleca stosowanie terapii tak długo, jak długo jest ona skuteczna, bez narzuconych ograniczeń czasowych.</p> <p>Z uwagi na częstsze występowanie rzutów choroby w populacji dziecięcej oraz krótsze przerwy pomiędzy kolejnymi rzutami, w porównaniu do populacji osób dorosłych, czas leczenia u dzieci także nie powinien być ograniczony.</p> <p>Z tego powodu, w opinii ekspertów klinicznych, celowe jest finansowanie terapii immunomodulującej SM powyżej 60 miesięcy, pod warunkiem utrzymującej się skuteczności leczenia. W opinii Prezesa Agencji wnioskodawca powinien zapewnić korzystniejsze warunki zakupu leku dla świadczeniodawców, ze względu na brak efektywności kosztowej ocenianej terapii oraz znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o zniesieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat.</p>
Octan glatirameru (Copaxone) we wskazaniu: I linia leczenia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej w ramach programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 rż oraz u dzieci i młodzieży od 12 rż do 18 rż	<p>Stanowisko RP nr 47/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 39/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych niniejszej technologii medycznej, w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru” u osób powyżej 18 rż oraz u dzieci i młodzieży od 12 do 18 rż. Jednocześnie Rada opiniuje pozytywnie finansowanie octanu glatirameru w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu "Leczenie stwardnienia rozsianego", z wykreśleniem w kryteriach kwalifikacji do leczenia octanem glatirameru zapisu "przeciwskazania do stosowania interferonów beta", z obniżeniem wieku pacjentów kwalifikowanych do leczenia z 18 do 12 lat.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uważa, że rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego jest wystarczające i nie ma potrzeby tworzenia nowego programu dla octanu glatirameru</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) refundacją w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego”. Natomiast nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Copaxone (glatirameri acetat) w ramach programu lekowego „leczenie stwardnienia rozsianego octanem glatirameru”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychyliając się do stanowiska RP uważa, że rozszerzenie obowiązującego programu jest wystarczające i nie ma powodu do tworzenia nowego programu. Sugeruje rozszerzenie obowiązującego programu poprzez wykreślenie w kryteriach kwalifikacji do leczenia zapisu „przeciwskazania do stosowania interferonów beta” oraz obniżenie kryterium wiekowego z 18 do 12 lat. Zdaniem Prezesa Agencji, wyniki badań przeprowadzonych u osób dorosłych wskazują na podobną skuteczność, jak i ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku innych leków refundowanych w tym wskazaniu, a przy mniejszych kosztach.</p>
Octan glatirameru (Copaxone) w leczeniu stwardnienia rozsianego	Uchwała RK Nr 42/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	<p>Zalecenia: RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych Copaxone (octan glatirameru) w leczeniu II rzutu SM w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii interferonami α lub β, a w przypadku bardzo wyraźnego obniżenia kosztów zakupu, także w leczeniu I rzutu.</p> <p>Uzasadnienie: Octan glatirameru ma efektywność kliniczną podobną do interferonów, korzystnie wpływa na szereg wskaźników klinicznych odnoszących się do</p>	Nie dotyczy.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		przebiegu choroby i jest uwzględniany w zaleceniach dotyczących terapii SM. 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 SM leczonych lekami immunomodulującymi jest bardzo kosztowne. Dlatego wskazane jest precyzyjne określenie wskazań do stosowania glatirameru i dążenie do obniżenia kosztów tego leku.	

Aktualnie w AOTM trwają prace nad przygotowaniem AWA dla produktów leczniczych zawierających interferon beta-1b, tj.: Extavia, w sprawie wydłużenia czasu ich stosowania w programie lekowym: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35).

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10 G35 Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozsianych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna). Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza [Szczeklik 2013].

Epidemiologia

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

Liczba dorosłych osób z rzutowo-remisyjnym SM w Polsce jest trudna do określenia ze względu na brak wiarygodnego rejestru chorych. Szacuje się, że liczba ta może wynosić nawet kilkadziesiąt tysięcy. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43/100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce [Pugliatti 2006, Pierzchała 2009, Loma 2011].

Etiologia i patogenezę

Istotą choroby stanowi przewlekły proces zapalno-demielinizacyjny OUN prowadzący do powstawania ognisk demielinizacyjnych (inaczej zwanych blaszkami lub plakami). Przypuszczalnie przyczynami rozwoju SM są przetrwałe infekcje powolnymi lub utajonymi wirusami, które przy istnieniu genetycznie uwarunkowanej lub nabytej względnej niewydolności immunologicznej, prowadzić mogą do wyzwolenia autoantygenów, wpływających na rozwój autoimmunologicznego procesu chorobowego. Komórkowa odpowiedź limfocytów T (CD4+ potem CD8+), limfocytów B oraz makrofagów objawia się destrukcją komórek oligodendroglu i okołonaczyniowymi zmianami zapalnymi zlokalizowanymi głównie w substancji białej rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Uszkodzenia w postaci zmiennie rozrzuconych ognisk w śródmózgowiu, moście i mózdzku doprowadzają do zróżnicowanych zespołów objawów klinicznych. W wyzwalaniu nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej znaczenie odgrywają geny wrażliwości i odporności na SM powiązane z genami głównego układu zgodności tkankowej. Zwiększona częstość występowania schorzenia u członków rodzin zdaje się potwierdzać teorię o podłożu genetycznym choroby. Za dodatkowe potwierdzenie tej teorii uważa się współwystępowanie SM u 25% bliźniąt jednojajowych i u 3-5% bliźniąt dwujajowych” [Szczeklik 2013, Losy 2013].

Klasyfikacja

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

- 1) rzutowo-remisyjną (ang. *Relapsing-Remmitting 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 kąpeli, 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) pierwotnie postępującą (ang. *Primary Progressive MS*, PPMS), 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) wtórnie postępującą (ang. *Secondary Progressive MS*, SPMS), rozwijającą się w przebiegu RRMS, postępującą z nakładającymi się rzutami. Po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego.
- 4) pierwotnie postępująca z rzutami (ang. *progressive relapsing MS*; PRMS); objawy chorobowe narastają powoli, 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 SM opiera się na jednoczesnym stwierdzeniu występowania cech wielogniskowego uszkodzenia układu nerwowego.

Tabela 3. Objawy występujące w przebiegu SM [Selmaj 2005].

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

Ponadto istnieją warianty SM, charakteryzujące się gorszym niż postać klasyczna rokowaniem, tj.:

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

Obraz kliniczny

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmożone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia [PTSR]. Poza tym często obserwowanym objawem towarzyszącym SM jest, rozwijające się w przeciągu 2-3 dni, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jest ono często pierwszym objawem choroby, ale może też rozwinąć się w trakcie jej trwania. Zaburzenia widzenia często połączone są z bólem pozagałkowym, które mają przeważnie charakter jednostronny. W 90% przypadków objawy mijają samoistnie po 2 tygodniach, rzadko utrzymując się dłużej. Zakres objawów SM obejmuje dodatkowo: niedowłady piramidowe; zaburzenia czucia (mrowienie); zaburzenia widzenia; zaburzenia koordynacji (opisywanych często jako uczucie chwiejności); zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy” [Kurkowska-Jastrzębska 2007, Losy 2013, Selmaj 2005].

W ocenie stanu klinicznego chorych na SM najczęściej stosuje się skalę EDSS oraz (rzadziej) MSFC.

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

Skala i jej opis
Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności Kurtzke'go (ang. Expanded Disability Status Scale) EDSS
Ocena dla 8 systemów funkcjonalnych OUN: motoryka, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, czucie powierzchniowe i głębokie, funkcje pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne i inne zaburzenia. Według skali: 0.0 Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS („functional systems” – układ piramidowy, mózdzek, pień mózgu, czucie, czynności jelita grubego i pęcherza moczowego, zmiany psychiczne, czynności narządu wzroku). 1.0 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w jednym punkcie FS 1.5 Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS. 2.0 Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1). 2.5 Minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1). 3.0 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo z łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1). 3.5 W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, a bo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1). 4.0 W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku. 4.5 W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia, mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku. 5.0 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4. 5.5 Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni). 6.0 Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3). 6.5 Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3). 7.0 Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu piramidowego 5). 7.5 Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach). 8.0 Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4). 8.5 Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedną lub obydwoa kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach). 9.0 Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4). 9.5 Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4). 10.0 Śmierć z powodu SM.
Złożona Skala Oceny Czynności/Sprawności w stwardnieniu rozsianym (ang. Multiple Sclerosis Functional Composite) MSFC
Ocena układu motorycznego i funkcji poznawczych: a) badanie kończyn dolnych odbywa się z użyciem testu szybkości chodzenia na odcinku 7,5 m (25 stóp) (T25FW), b) badanie kończyn górnych polega na pomiarze szybkości ułożenia 9 patyczków w 9 odpowiadających im otworach (test 9-hole peg), c) do oceny funkcji poznawczych służy test dodawania ze słuchu (PASAT).

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

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

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

- badanie neurologiczne – badanie fizykalne, które sprawdza jaki wpływ choroba ma na ruch, odruchy i umiejętności sensoryczne;
- badania MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego drogą punkcji lędźwiowej (badanie na obecność prążków oligoklonalnych);
- badania potencjałów wywołanych – ang. Evoked Potentials (wzrokowe, pniowe, somatosensoryczne) [MSS 2008].

Do diagnostyki MS stosuje się obecnie kryteria McDonald'a opracowane pod kierunkiem Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw MS. Obecnie

w diagnostyce wykorzystuje się zmodyfikowane kryteria – rewizja 2005 oraz 2010 (modyfikacja Polmana et al.).

Leczenie i cele leczenia

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

- 1) leczenie rzutów choroby, które ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) leczenie modyfikujące przebieg choroby, mające na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności: leki immunomodulujące, immunosupresyjne;
- 3) leczenie objawowe, związane ze znoszeniem objawów choroby, takich jak: spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne [Szczeklik 2013, Losy 2013].

Przebieg naturalny i rokowanie

W naturalnym przebiegu RRMS objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Częściej zdarza się niepełna remisja objawów, przez co kolejne rzuty powodują typowe dla tej choroby stopniowe narastanie niepełnosprawności. W części przypadków postać RRMS może przechodzić we wtórnie postępującą (przeciętnie u 65% po 15 latach [SSM 2008] lub 85% [Rowland 2008]), charakteryzującą się (podobnie jak pierwotnie postępująca) brakiem typowych okresów zaostrzeń, a jedynie stałym, stopniowym narastaniem objawów neurologicznych i stopnia niepełnosprawności. Czas rozwoju niepełnosprawności jest indywidualny i zależy od aktywności procesu chorobowego.

SM charakter przewlekły i postępujący oraz dotyczy młodych ludzi, w związku z czym powodowana przez nią niesprawność, stanowi duży problem społeczny [Szczeklik 2013]. Po 10 latach 70% pacjentów z SM nie pracuje w pełnym wymiarze godzin z powodu zaburzeń funkcji poznawczych i pamięci, spastycznej paraparezy, niezdolności lub zaburzeń zwieraczowych. Śmierć z powodu SM jest rzadka i najczęściej wynika z zachyłstowego zapalenia płuc oraz niewydolności oddechowej [Rowland 2008].

Dziecięca i młodzieńcza postać SM

SM w 2,7-5% przypadków rozpoczyna się w wieku rozwojowym. 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 [Pokryszko-Dragan 2010, Rowland 2008, Szczeklik 2013, Losy 2013].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych [ChPL Rebif 2014].

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	[redacted] • [redacted] [redacted]
Substancja czynna	Interferon beta-1a
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania	Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych. Dokładny mechanizm działania tego produktu w SM jest w dalszym ciągu badany.

Oprócz wnioskowanych dawek produkt leczniczy Rebif dostępny jest również w następujących dawkach i wielkościach opakowań:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

	leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego. Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">• Rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży.• Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.• Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> data dostępu: 29.05.2014 r.]

W dniu 7 marca 2002 r. FDA zatwierdziła do stosowania produkt leczniczy Rebif w leczeniu pacjentów z nawracającą postacią MS w celu zmniejszenia częstości zaostrzeń i opóźnienia wystąpienia fizycznej niepełnosprawności.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103780s5178s5179lbl.pdf data dostępu: 29.05.2014 r.]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wnioski refundacyjne Rebif].

Cena zbytu netto	[redacted] • [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.
[redacted]	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Poniżej podano informacje z projektu programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego dotyczące leczenia interferonem beta, tym samym pominięto informacje odnoszące się do leczenia octanem glatirameru. [redacted]

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.

	Projekt programu lekowego zatwierdzony przez MZ	Aktualnie obowiązujący program lekowy
Nazwa programu	„Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G.35)”	
Cel programu	[redacted]	-
Kryteria włączenia do programu	[redacted]	<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> wiek od 12 roku życia; rozpoznanie postaci rzutowej stwardnienia rozsianego – oparte na kryteriach diagnostycznych McDonalda (Polman i wsp., 2005), włącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po kontraście; uzyskanie co najmniej 15 punktów według punktowego systemu kwalifikacji* określonego w ust. 3; pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej obejmującej opieką świadczeniobiorcę. <p><u>Przeciwwskazania do stosowania interferonów beta:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Pierwotne (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych): <ol style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na interferon beta; współwyzyszająca inna postać choroby; zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy powyżej normy); zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy); depresja nie poddająca się leczeniu; padaczka, z wyłączeniem napadów, które u dzieci i młodzieży wystąpiły w czasie rzutu SM; przeciwwskazania wymienione w ChPL; Brak skuteczności leczenia zgodnie z ust. 5; Nietolerancja interferonów (wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych): <ol style="list-style-type: none"> ostre reakcje nadwrażliwości (wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli, pokrzywka), wzrost poziomu transaminaz (AspAT, ALAT powyżej 2 x GGN) lub kliniczne objawy niewydolności wątroby, wystąpienie leukopenii (poniżej 3000/μl), trombocytopenii lub niedokrwistości, objawy ciężkiej depresji, próby samobójcze, padaczka, wystąpienie zaburzeń czynności tarczycy (bez eutyreozy), wielogniskowe zmiany skórne.

Kryteria wyłączenia z programu		<ol style="list-style-type: none">1) nadwrażliwość na interferon beta;2) współtowarzysząca inna postać choroby;3) ciąża;4) zdekompensowana niewydolność wątroby (enzymy wątrobowe 2 razy powyżej normy);5) zaburzenia czynności tarczycy (bez eutyreozy);6) depresja nie poddająca się leczeniu;7) padaczka, z wyłączeniem napadów występujących u dzieci i młodzieży jako objaw rzutu SM;8) pojawienie się innych przeciwwskazań wymienionych w ChPL.
Dawkowanie i sposób podawania		<p>Dorośli: Interferon beta-1a: 22 µg, 44 µg podskórnie lub 30 µg domięśniowo w zależności od tolerancji raz lub 3 razy w tygodniu (dawkowanie zależy od ChPL).</p> <p>Dzieci i młodzież:</p> <ul style="list-style-type: none">- u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/4 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną dla dzieci i młodzieży o ciężarze ciała poniżej 30 kg (1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej) należy osiągnąć po miesiącu leczenia;- u dzieci i młodzieży o ciężarze ciała powyżej 30 kg leczenie należy rozpocząć od 1/2 dawki należnej dla osoby dorosłej; dawkę należną równą dawce dla osoby dorosłej należy osiągnąć po miesiącu leczenia.

<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>5.1. Leczenie trwa 24 miesiące, 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:</p> <p>1) Liczba i ciężkość rzutów:</p> <p>a) 2 lub więcej rzutów umiarkowanych (wzrost EDSS o 1 do 2 pkt. lub wzrost o 2 pkt w zakresie jednego lub dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</p> <p>b) 1 ciężki rzut po pierwszych 6 miesiącach (wzrost w EDSS większy niż w definicji rzutu umiarkowanego);</p> <p>2) Progresa choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiąca pogorszenie się stanu neurologicznego o co najmniej:</p> <p>a) 2 pkt EDSS, gdy EDSS do 3,5;</p> <p>b) 1 pkt EDSS, gdy EDSS do 4,0;</p> <p>3) Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy stwierdza się jedno z poniższych:</p> <p>a) więcej niż jedna nowa zmiana Gd (+),</p> <p>b) więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2.</p> <p>4) Przejście rzutowo-remisyjnej postaci SM we wtórnie postępujące SM, w skali EDSS powyżej 6 punktów.</p> <p>5.2. Kryteria przedłużenia leczenia interferonem beta (...) o kolejne 12 miesięcy, nie więcej jednak niż do 60 miesięcy leczenia:</p> <p>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 pkt lub 2 pkt w zakresie jednego do dwóch układów funkcjonalnych lub o 1 pkt w czterech lub większej liczbie układów funkcjonalnych) lub</p> <p>2) brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 pkt;</p> <p>3) brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu kontrastowym wykonanym rezonansem magnetycznym (nie więcej niż jedna zmiana Gd+ lub dwie nowe zmiany w sekwencji T2) z gadoliną.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>1) badania laboratoryjne, tj.: biochemiczne (oceniające funkcje nerek, wątroby, tarczycy), ogólne moczu, morfologia krwi z rozmazem) przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące,</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dzieci i młodzieży kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące; <p>2) rezonans magnetyczny bez i po kontraście – po każdym 12 miesiącach leczenia.</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Nie zdefiniowano.</p>



Główne zmiany w proponowanym programie lekowym w stosunku do obecnie obowiązującego obejmują:

Uwagi ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli organizacji pacjentów do projektu programu lekowego zamieszczono w rozdziale 7.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego przeszukano strony internetowe wymienione w Rozdziale 9.1.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie IFN-beta, głównie jako leczenie w I linii.

Wg odnalezionych publikacji czas leczenia preparatami immunomodulującymi powinien trwać tak długo jak długo terapia jest skuteczna i bezpieczna.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje odnoszące się do standardów terapii RRMS, których charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej. W terapii rzutowo-remisyjnej postaci SM zalecane postępowanie obejmuje głównie podanie w I linii substancji czynnych o charakterze immunomodulującym IFN-beta-1a/ IFN-beta-1b lub octanu glatirameru, które zgodnie z najnowszymi wytycznymi mogą być stosowane zamiennie (terapię można rozpocząć od leczenia GA lub IFNB).

Technologie aktualnie refundowane zamieszczono w Tabeli 11.

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 2012	PTN rekomenduje stosowanie GA, podobnie jak IFNB-1a i IFNB-1b w leczeniu RRMS . Udowodniono skuteczność tych leków, która polega na zmniejszeniu częstości rzutów choroby o 30 - 35% (29% dla GA po 2 latach terapii oraz 32% po kolejnych 11 miesiącach) oraz na zwolnieniu postępu rozwoju deficytu neurologicznego o średnio 9 miesięcy w okresie 2 lat leczenia. Wymienia się leki o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu SM stosowane w pierwszej linii leczenia: rekombinowany IFNB-1a (Avonex), rekombinowany IFNB-1b (Betaferon, Extavia), naturalny IFNB-1a (Rebif) oraz octan glatirameru, GA (Copaxone) (pacjenci ambulatoryjni, od 12 r.ż). Leki te powodują stosunkowo niewiele objawów niepożądanych, które są łagodne. W wieloletnich obserwacjach potwierdzono dość dobrą skuteczność interferonów beta-1a, interferonów beta-1b i octanu glatirameru, wykazano brak narastania objawów niepożądanych mimo wieloletniej terapii.
Świat	International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) 2007, 2010	IPMSSG rekomenduje stosowanie IFNB i GA, w I linii leczenia , jeśli nie ma przeciwwskazań, terapia powinna zostać wdrożona jak najwcześniej.
Europa	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006, 2008	Zalecenia: podstawowymi środkami leczniczymi stosowanymi w terapii SM są IFN-β i GA . W leczeniu RRMS obydwa preparaty można traktować równoważnie. W przypadku nietolerancji IFN-β lub braku skuteczności terapii, wynikającej z obecności przeciwciał neutralizujących, można rozważyć zamiannę IFN-β na GA. U pacjentów z RRMS, którzy nie odpowiadają na leczenie lekami immunosupresyjnymi, można wdrożyć leczenie natalizumabem. Zgodnie z wytycznymi terapia natalizumabem może być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką, aktywną postacią RRMS, potwierdzoną przez przynajmniej dwa poważne rzuty choroby w ciągu roku. Jeżeli terapia natalizumabem nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, lekiem kolejnego rzutu wskazywanym w dokumencie EMSP jest mitoksantron. Lekiem ostatniego rzutu wymienionym w wytycznych jest cyklofosfamid
Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2003, 2013	Zalecenia: NICE zaleca stosowania terapii modulującej powyżej 18 r.ż., w poszczególnych dokumentach odnośnie pojedynczych technologii NICE rekomenduje stosowania interferonu beta oraz octanu glatirameru w leczeniu MS, natalizumabu oraz fingolimodu w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii interferonami . Teriflunomid zalecany jest w terapii RRMS o przebiegu łagodnym nie przechodzącym w postać ciężką (2013 r.). Odnośnie terapii IFN-β może być wdrożona pod warunkiem, że pacjent z RRMS spełnia następujące cztery warunki: może przejść 100 metrów lub więcej bez pomocy, miał co najmniej dwa istotne klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat, jest w wieku 18 lat lub więcej, nie ma przeciwwskazań co do stosowania IFNB (rewizja 2004 r.). W maju 2012 r. pojawił się szkic aktualizacji rekomendacji dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego, treść sugeruje wzięcie pod uwagę części populacji pediatrycznej (powyżej 16 roku życia): Planowana data publikacji zaktualizowanych wytycznych: październik 2014 r.
Wielka Brytania	Association of British Neurologists (ABN), 2009	Zalecenia: ABN rekomenduje stosowanie GA i IFNB pacjentom ambulatoryjnym (zdolnym do samodzielnego poruszania się, maksymalny EDSS 6,5), powyżej 18 roku życia (nie dopuszczony do stosowania u pacjentek w ciąży), z rozpoznaniem remitująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego; aktywność choroby jest zdefiniowana przez dwa znaczące klinicznie nawroty w ciągu ostatnich dwóch lat. Istnieje możliwość wyjątkowego rozpoczęcia leczenia u osób poniżej 18 roku życia z nawracającym postacią stwardnienia rozsianego.
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013	CDEC rekomenduje IFNB oraz GA w terapii RRMS . Jako wstępne leczenie zalecany jest GA. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych zalecane jest leczenie IFN-beta. Natomiast w przypadku braku odpowiedzi na leczenie IFN-beta lub wystąpienia działań niepożądanych zalecana jest terapia GA. W przypadku niepowodzenia ww. terapii możliwe jest wdrożenie terapii fingolimodem, natalizumabem, fumaranem dimetylu. W doborze terapii należy uwzględnić indywidualne cechy pacjenta oraz bezpieczeństwo terapii.
USA	American Academy of Neurology (AAN), 2002, 2008	AAN rekomenduje stosowanie IFNB, podobnie GA w leczeniu RRMS, jako terapia I rzutu . W grupie IFN wyróżniono: IFN-beta-1b (Betaseron) oraz IFN-beta-1a (Avonex, Rebif). Zastosowanie IFN-beta, jak wykazano w badaniach, korzystnie wpływa na stan kliniczny pacjentów (zmniejsza liczbę rzutów choroby i opóźnia postęp niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS), a także zmniejsza liczbę zmian w mózgu wykrywanych badaniem MRI. Niektóre badania wskazują, że efekt terapeutyczny IFN-beta jest zależny od dawki i częstotliwości stosowania. Droga podania leku nie ma znaczenia dla skuteczności terapii, może mieć jednak wpływ na wystąpienie określonych działań niepożądanych. Stosowanie interferonu beta jest związane z produkcją przeciwciał neutralizujących NAb w organizmie pacjenta. Zwraca się uwagę, że szybkość wytwarzania przeciwciał neutralizujących (NAB) jest prawdopodobnie mniejsza podczas stosowania IFNB-1a i w porównaniu z IFNB-1b. Po zastosowaniu GA wykazano zmniejszenie częstości rzutów choroby. Leczenie GA uwidacznia się również w korzystnym obrazie MRI i prawdopodobnie zwalnia postęp niepełnosprawności. Należy rozważyć leczenie GA u każdego pacjenta z RRMS.

	Do innych leków, które potencjalnie mogą mieć zastosowanie w terapii RRMS, należą: azatropina, kladrybina, metotreksat czy mitoxantron. Jednakże, ze względu na małą ilość dowodów naukowych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa, stosowanie tych preparatów powinno być ograniczone.
--	---

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu stwardnienie rozsiane w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych oraz przedstawicieli organizacji reprezentujących pacjentów.

Ekspert / Przedstawiciel organizacji reprezentujących pacjentów	Technologie medyczne stosowane <u>obecnie</u> w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać <u>zastąpiona</u> przez wnioskowaną technologię	<u>Najtańsza</u> technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za <u>najskuteczniejszą</u> w danym wskazaniu	Technologia medyczna <u>zalecana</u> do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. med. Adam Stępień	-	Brak technologii	Betaferon	Wszystkie preparaty interferonu posiadają porównywalną skuteczność kliniczną	Wszystkie preparaty objęte programem są rekomendowane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci SM.
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz	W ramach programu Lekowego leczenia stwardnienia rozsianego: interferon beta 1a: Avonex – 20% chorych i Rebif – 18% chorych interferon beta 1b: Betaferon – 40% chorych. octan glatirameru: Copaxone – 20% chorych.	Nie ma takiej technologii. Do I-szej linii leczenia stosowane są: interferon beta 1a, interferon beta 1b i octan glatirameru	Ceny produktów leczniczych są porównywalne	Skuteczność ww produktów leczniczych jest porównywalna	Wszystkie ww produkty lecznicze są rekomendowane w wytycznych postępowania zarówno w Polsce jak i na całym świecie.
	Octan glatirameru (Copaxone) – terapia I-liniowa w leczeniu SM, także w populacji dzieci i młodzieży	Doustne leki stosowane w leczeniu SM (natalizumab, fingolimod, mitoxantron, rituximab), ale po ukończeniu badań klinicznych w populacji dzieci i młodzieży, głównie jako leki II rzutu.	-	Interferony beta	Interferony beta i octan glatirameru (H. Mitosek-Szewczyk „Stwardnienie rozsiane” w: „Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w schorzeniach układu nerwowego u dzieci i młodzieży” pod red. B. Steinborn, wyd. Bifolium, 2013)
	Avonex (Interferon beta-1a) Betaferon (Interferon beta-1a) Copaxone (octan glatirameru) Gilenya (fingolimod) Tysabri (natalizumab) Dane dotyczące odsetka pacjentów stosujących w/w leki są w posiadaniu NFZ	Trudno w tej chwili racjonalnie przewidzieć	Dane w posiadaniu NFZ	Technologie z użyciem IFN beta oraz octanu glatirameru charakteryzują się podobną skutecznością (zmniejszenie częstości rzutów choroby ok. 1/3). Technologia leczenia Gilenya (fingolimodem) oraz Tysabri (natalizumabem) (leki II linii) charakteryzują się wyższą skutecznością kliniczną, ale zarazem są obciążone większym ryzykiem (rozwój PML, zaburzenia kardiologiczne)	Wszystkie wymienione technologie są rekomendowane w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego.

[REDACTED]	Żaden lek nie jest refundowany powyżej 60 miesiąca leczenia SM.	Nie może być mowy o zastąpieniu, bo żadna terapia nie jest refundowana powyżej 60 miesiąca.	Trudno określić, bo leki kupowane są w przetargach.	Leki drugoliniowe: natalizumab, fingolimod, DM fumaran, alemtuzumab.	Poza Extavią i Rebifem rozszerzenie okresu refundacji powyżej 60 miesiąca powinno dotyczyć pozostałych preparatów interferonu beta tj. Avonex i Betaferon oraz glatiramer. Ponadto pozostałe zarejestrowane leki Tysabri, Gilenia, Tecfidera, Lemtrada i Aubagio również nie powinny mieć ograniczenia czasowego refundacji.
[REDACTED]	Betaferon, Avonex, Copaxone, Extavia, Rebif.	Nie ma.	Ceny zbliżone wynikają z negocjacji.	Podobna skuteczność preparatów: Betaferon, Avonex, Copaxone, Extavia, Rebif.	Interferony beta [wg Langer-Gould et al. 2013]
[REDACTED]	<p>Obecnie pacjent kończący 5-letnie leczenie immunomodulujące (niezależnie od zastosowanego preparatu) ma 3 wyjścia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ubieganie się o ponowną kwalifikację do terapii. Przy czym jeśli terapia była skuteczną, zmniejszona została liczba rzutów, to pacjent nie będzie spełniał kryteriów kwalifikacyjnych! - zbieranie własnych funduszy na kosztowne leczenie, co może okazać się bardzo nieskuteczne, gdyż leki te należą do kosztownych. - rezygnacja z aktywnego leczenia. <p>Trudno określić dokładnie grupę pacjentów, która w tym roku kończy pięcioletnie leczenie. Takimi danymi powinien dysponować NFZ. My orientacyjnie, z informacji od chorych oceniamy łączną liczebność na wszystkich lekach immunomodulujących I rzutu na ok. 1 000 osób.</p>	Jeśli będzie istniała możliwość leczenia pacjentów powyżej 5 lat, pacjenci po prostu będą mogli być aktywnie leczeni, bez zagrożenia przerwaniem terapii i postępem choroby.	Obecnie w Polsce żaden lek immunomodulacyjny nie jest refundowany powyżej 5 lat. Zatem stosuje się wobec pacjentów najtańszą technologię tj. brak aktywnego leczenia lub, w przypadku nasilenia się objawów choroby, bardzo toksyczną – cytostatyki.	<p>Jako leki I rzutu wymieniane są na równi interferony beta 1a i interferony beta 1b oraz octan glatiramery. Dobór preparatu do danego pacjenta powinien być indywidualny, jest zależny od ogólnego stanu zdrowia, przeciwskażeń u danego pacjenta oraz historii leczenia.</p> <p>Na przełomie tego roku EMA zarejestrowała kolejne preparaty do leczenia SM: Tecfidera, Lemtrada i Aubagio. Nie zostały one jeszcze uwzględnione w przedstawionym algorytmie. Posiadają one jednak takie same wskazania. Skuteczność Tecfidery była porównywalna z octanem glatiramery (nieznacznie wyższa) oraz placebo. Skuteczność Lemtrady porównywano do interferonu beta 1a (Rebif) – okazała się prawie dwukrotnie wyższa, a skuteczność Aubagio uznano za porównywalną do obecnie stosowanych terapii.</p> <p>Należy przypuszczać, że wejście na rynek wspomnianych preparatów spowoduje zmiany w dotychczas stosowanym algorytmie. Trzeba jednak pamiętać, że interferon beta 1b to preparat najdłużej stosowany na rynku, zatem – ma przewagę nad nowymi lekami. Znany jest bowiem poziom bezpieczeństwa</p>	<p>Generalnie żadne wytyczne postępowania klinicznego nie mówią o kwestii leczenia po 5 latach. Określa się algorytm postępowania w zależności od progresji choroby, a nie czasu stosowania leku. Stąd trudno odnieść się do pytania. Poniżej powszechnie używany algorytm [przedstawicielka org. pacjentów załączyła algorytm w postaci graficznej], oparty o wskazania rejestracyjne i charakterystykę produktu leczniczego w EMA. W przypadku braku skuteczności leków II rzutu stosuje się cytostatyki np. mitoxantron.</p> <p>Fragment algorytmu dla I linii leczenia RRMS: RRMS (I linia): Avonex, Rebif, Copaxone, Betaferon, Extavia.</p>

				w długofalowym stosowaniu.	
	Brak aktywnego leczenia pacjentów w ww. wskazaniu powyżej 60 miesięcy.	Nie wskazano [przyp. analit.]	Preparaty z grupy interferonów i octan glatirameru posiadają podobne ceny.	Wszystkie preparaty z grupy interferonów i octan glatirameru wykazują podobną relację skuteczności i bezpieczeństwa	Wg naszej wiedzy, wszystkie preparaty z grupy interferonów (Avonex, Rebif, Extavia, Betaferon) jak również octan glatirameru (Copaxone) są rekomendowane do stosowania w ww. wskazaniu.

Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [Źródło: MZ 23.04.2014]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	PO	DŚ
Kategoria dostępności refundacyjnej: Lek stosowany w ramach programu lekowego										
Glatirameri acetat	Copaxone, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	28 amp.-strz. (4 blist. a 7 amp.-strz. a 1 ml)	5909990017065	1061.0, Glatirameri acetat	3780	3969	3969	Załącznik B.29. Program lekowy: Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)	bezpłatne	0
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	5909990008148	1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg	3402	3572,1	3572,1			
	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,5 ml	4 wstrz.	5909991001407							
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł. a 1,5 ml	5909990728497	1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg	4167,72	4376,11	4376,11			
	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990874934							
	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł. a 1,5 ml	5909990728503	1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg	3528,36	3704,78	3704,78			
Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp.strz.0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	5909990568819								
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozp. do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b	3057,48	3210,35	3210,35			
	Extavia, proszek i rozp. do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fioł. (+15 a.-strz. rozp. a 1,2 ml)	5909990650996					2862	3005,1	3005,1

Skróty: DŚ - Dopłata świadczeniobiorcy; PO – poziomy odpłatności; UCZ - Urzędowa cena zbytu

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy



Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	Wybór zasadny.

Wybrane komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, tj. jako komparatory wnioskodawca wybrał interwencje, które mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię. Jednocześnie dobór komparatorów uwzględnia aktualną sytuację dostępu pacjentów do aktywnego leczenia immunomodulującego [Redacted]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W pierwszej kolejności wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM: Cochrane Library, The Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Embase oraz MEDLINE przez Pubmed.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 05.03.2014 r.

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa interferonu beta-1a stosowanego powyżej 5 lat, pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM.

Kontrolne wyszukiwanie przeprowadzono również w AOTM, uwzględniając oprócz powyższych baz także bazę TRIP www.tripdatabase.com. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.05.2014 r. Wykorzystano słowa kluczowe: „interferon”, „IFN” oraz „Rebif”. Zarówno autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy jak i analityk AOTM nie odnaleźli przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy analizy przeszukali następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed
- EmBase przez Elsevier
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, oraz abstrakty z konferencji naukowych następujących towarzystw (data wyszukiwania 11 marca 2014 roku):

- American Academy of Neurology – z lat 2010, 2012 i 2013;
- American Neurological Association – z lata 2010-2013;
- European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis i Latin American for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis – z lat 2010-2013;
- European Federation of Neurological Societies – z lat 2010-2012;
- European Neurological Society – z lat 2010-2013.

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki innych opracowań wtórnych i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Strategia ta łączyła wyszukiwanie celowane na pierwotne badania RCT dotyczące zastosowania interferonu beta-1a w leczeniu stwardnienia rozsianego (efektywność eksperymentalna) z wyszukiwaniem badań obserwacyjnych opisujących długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania interferonów beta-1a oraz badań pragmatycznych i opisów rejestrów chorych przyjmujących interferony beta (efektywność praktyczna).

Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono w 2010 roku (celem oceny efektywności interferonów beta-1a stosowanych powyżej 3 lat), w celu aktualizacji raportu wykonano ponowne wyszukiwanie wykorzystując te same kwerendy co w pierwotnej strategii wyszukiwania, poszerzone o słowa kluczowe związane z dłuższym okresem obserwacji (pierwotną strategię oraz łączną liczbę trafień w wyszukiwaniu aktualizacyjnym przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 05.03.2014 r. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące grupy osób.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe, czasowy zakres wyszukiwania i oraz zastosowane filtry.

Agencja wykonała wyszukiwania własne, mniej specyficzne ale bardziej czułe od strategii wnioskodawcy obejmujące badania pierwotne i wtórne. Data przeprowadzenia wyszukiwania to 13.05.2014 r.

W wyniku wyszukiwania, Agencja zidentyfikowała dodatkowo jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [redacted]

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[redacted]	[redacted]	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	[redacted]	[redacted]	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	[redacted]	[redacted]	Zgodne z aktualnymi zasadami leczenia w Polsce po zakończeniu udziału pacjenta w

<p>Punkty końcowe</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>programie. Prawidłowo dobrane, zgodnie z programem leczenia SM.</p>
<p>Typ badań</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Prawidłowo dobrane</p>
<p>Inne kryteria</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Prawidłowo dobrane</p>

Pytania kliniczne (PICO) było adekwatne do przedmiotu wniosku i wynikającego z niego celu analizy, tj. kryteria włączenia nie były nadmiernie zawężone albo poszerzone w stosunku do celu przeglądu/przedmiotu wniosku.

Zastosowane kryteria pozwalały na jednoznaczną kwalifikację badań jako spełniających albo niespełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

[Redacted]

Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów tj. celom określonym w wytycznych praktyki klinicznej.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania:

[Redacted]

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało 2 niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem 3. osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Large redacted text block]



Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy wg oceny analityka AOTM

Nie stwierdzono.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa synteza wyników dokonana w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta i kompletna.

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie 2 grupy badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem 3 osoby.

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się hazardem względnym (HR). Dane ciągle oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I, w przypadku jej stwierdzenia ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy tylko to było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (ITT). Obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.9..

W przypadku niewystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” (korekta Haldane’a). Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych vs grupy kontrolne.

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

[Redacted text]

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez oceniającego:

Nie stwierdzono.

Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL Rebif

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w jej trakcie.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii IFN zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów. Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii IFN beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu). Częstości występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość

Rzadko: Zakrzepowa plamica małopłytkowa/zespół hemolityczno-mocznicowy*, pancytopenia*

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: Zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz

Często: Znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz

Niezbyt często: Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczk*

Rzadko: Niewydolność wątroby*, autoimmunologiczne zapalenie wątroby*

Zaburzenia psychiczne

Często: Depresja, bezsenność

Rzadko: Próby samobójcze*

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy

Niezbyt często: Drgawki*

Częstość nieznana: Przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów SM*

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Incydenty zakrzepowo-zatorowe*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Dusznosc*

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Biegunka, wymioty, nudności

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: Świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*

Niezbyt często: Pokrzywka*

Rzadko: Obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Ból mięśni, ból stawów

Rzadko: Toczeń rumieniowaty indukowany lekami*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne

Często: Ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka

Niezbyt często: Martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*

Rzadko: Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 µg lub 44 µg trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (2-17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesiączkowego i krwotoków z dróg rodnych. Podczas leczenia IFN beta może wystąpić zwiększona produkcja auto przeciwciał.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

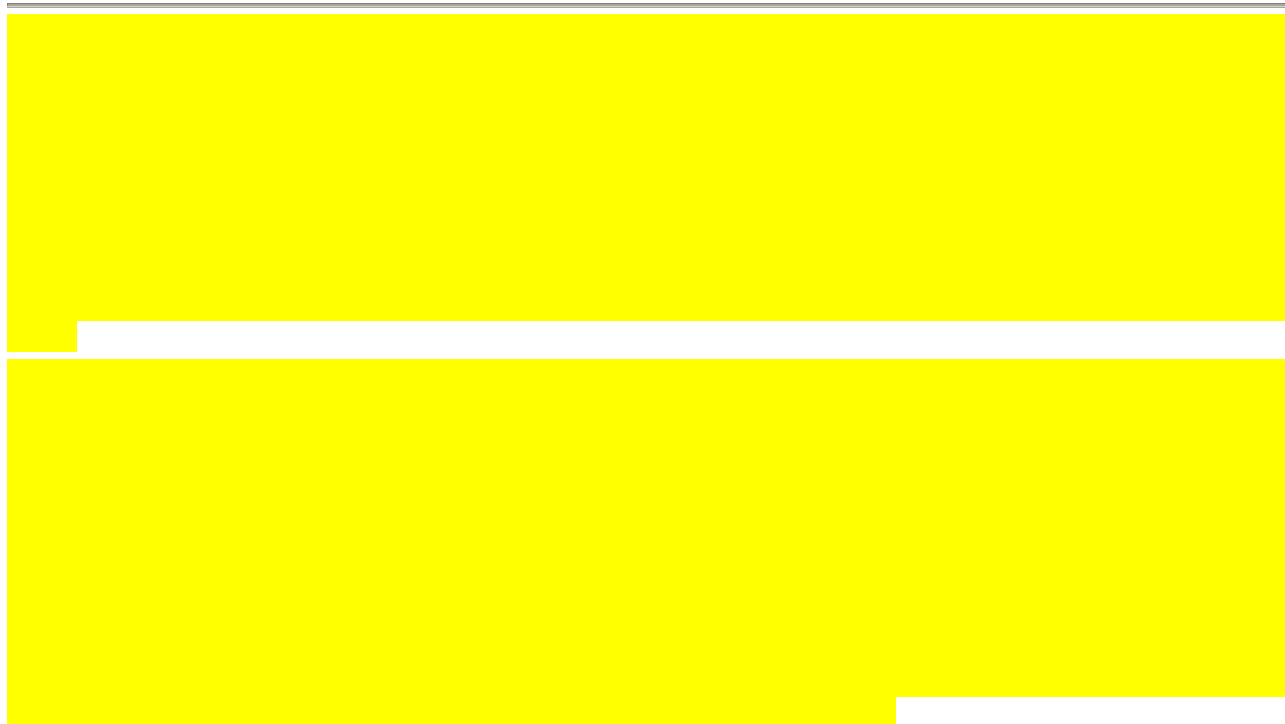
[Redacted]

[Redacted]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

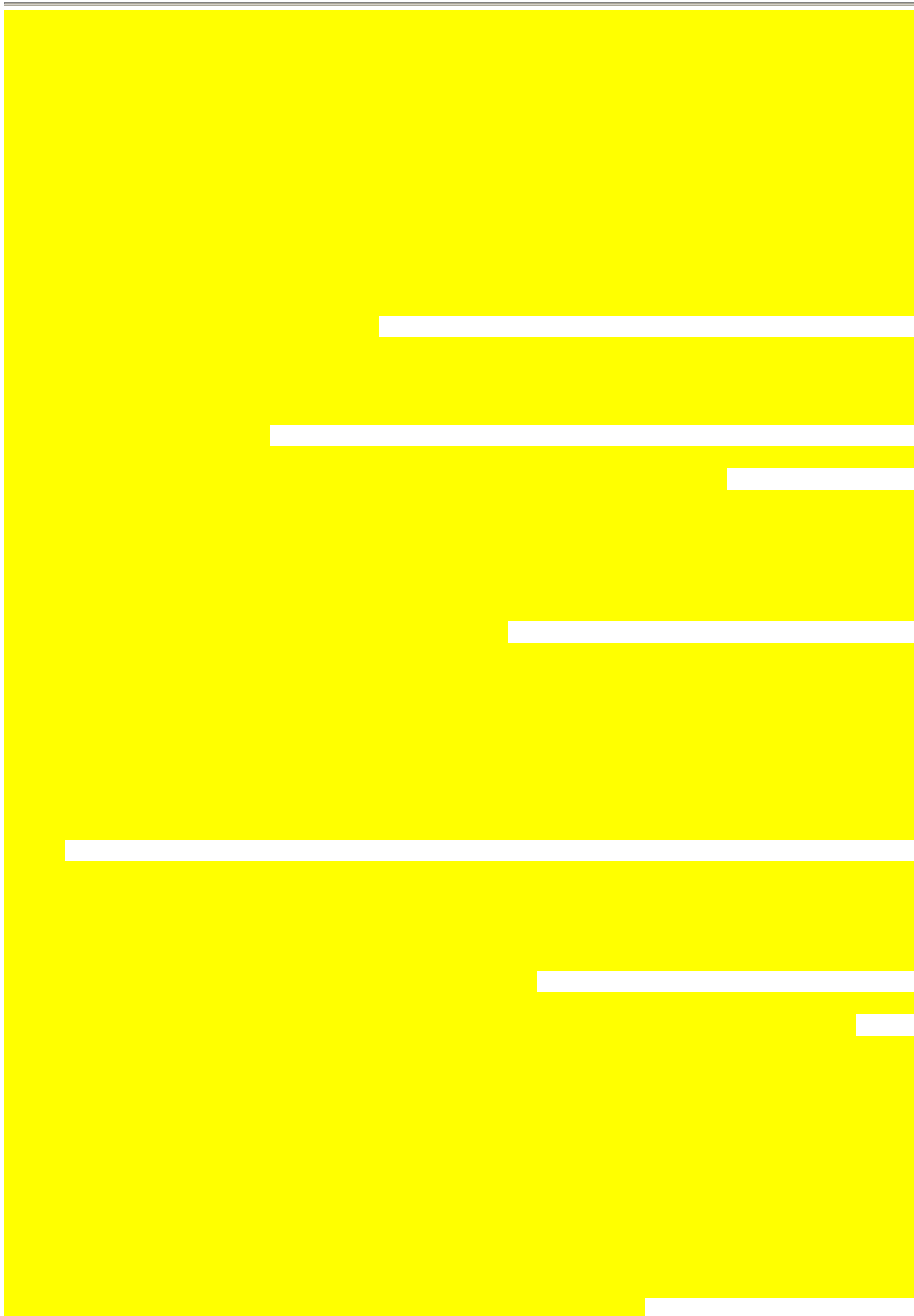
W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania IFN beta-1a (produkt Rebif) w leczeniu chorych z SM, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

[Redacted]



3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

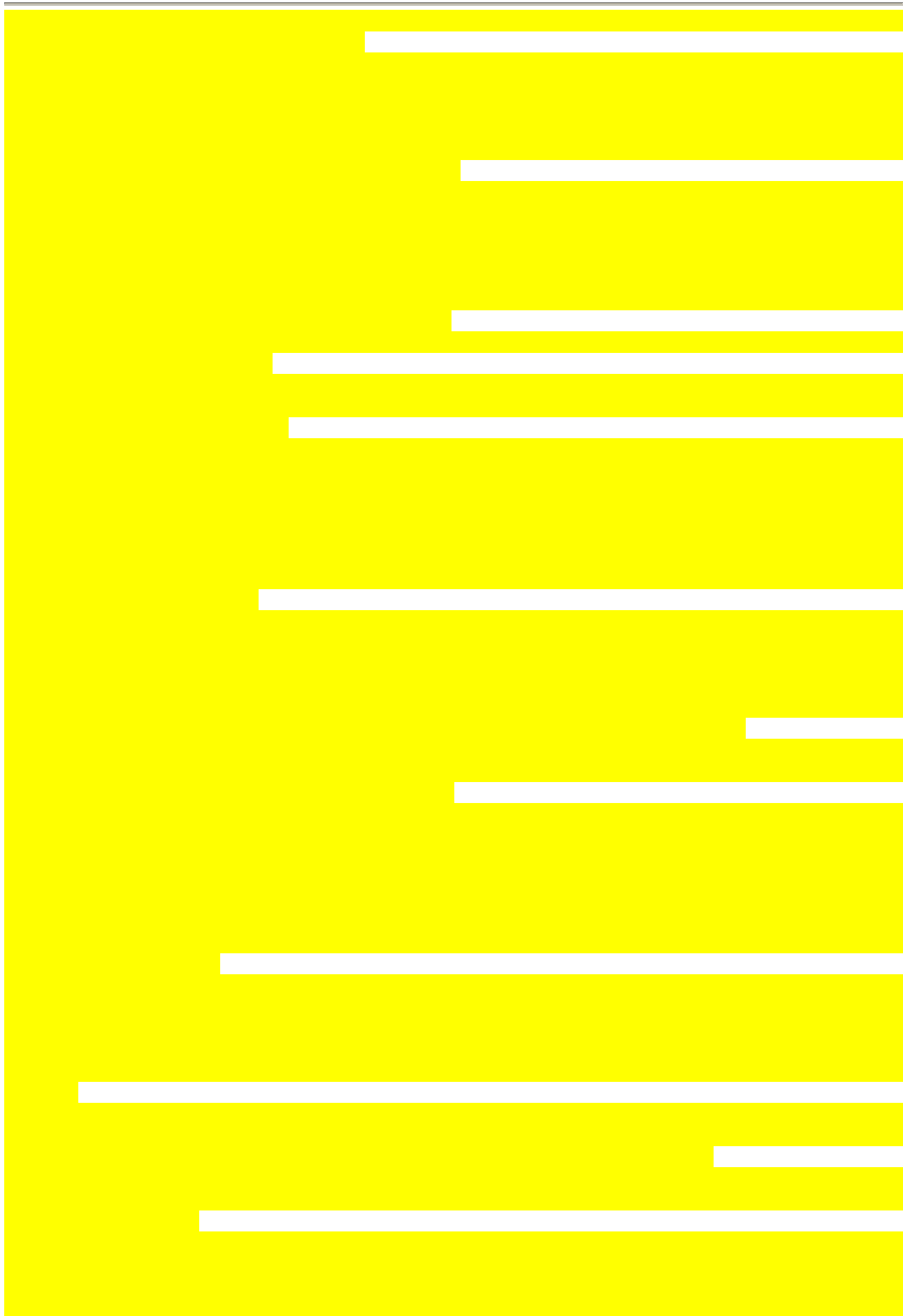
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z ChPL Rebif**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif były objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w jej trakcie.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii IFN zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby

leukocytów. Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii IFN beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy analiz wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach informacji medycznych: Medline (przez PubMed) oraz Centre for Reviews and Dissemination.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych w wymienionych wyżej bazach danych przeprowadzono zgodnie z odpowiednio zaprojektowanymi strategiami wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i rodzaju badania) – „interferon β 1a OR Rebif” oraz „cost-effectiveness”. Ostatnia aktualizacja wyszukiwania nastąpiła 18 marca 2014 r.

W AOTM nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia.

Tabela 69. [Redacted]

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania interferonu beta-1a (produkt leczniczy Rebif) stosowanego w leczeniu stwardnienia rozsianego (z ang. *multiple sclerosis, MS*), w ramach programu lekowego. W szczególności analizowany problem decyzyjny dotyczy bezterminowego wydłużenia terapii z udziałem interferonu beta-1a, z dotychczasowych maksymalnych 60 miesięcy leczenia.

Technika analityczna

[Redacted]

Porównywane interwencje

[Redacted]

Perspektywa

[Redacted]

Horyzont czasowy

Analiza została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Dyskontowanie w modelu uwzględniano po pierwszym roku w skali rocznej (tj. roczną stopę dyskontową naliczono na koniec danego roku).

Koszty

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Model

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 72. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-

Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz podrozdział: porównywane interwencje
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	-

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model został skonstruowany prawidłowo z wykorzystaniem programu [redacted]. W analizie nie pominięto kluczowych parametrów.

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Opis analizy ekonomicznej był obszerny i wystarczający do weryfikacji.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 73. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 74. Zestawienie kosztów

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 75. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Tabela 76. Wyniki analizy progowej

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted content]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted content]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie podano.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 81. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Nie stwierdzono błędów, które wpłynęłyby na wyniki BIA wnioskodawcy (patrz uwaga poniżej).



5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

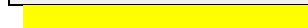
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [wg BIA wnioskodawcy].

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
				[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. [Redacted text block]

[Redacted text block]





7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Opis projektu programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego dotyczących leczenia interferonem beta zamieszczono w Tabela 8.

Poniżej zamieszczono uwagi ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów do treści projektu programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)".

Tabela 89. uwagi ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów do treści projektu programu lekowego "Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)".

Ekspert / Przedstawiciel organizacji pacjentów	Uwagi
Prof. dr hab. med. Adam Stępień	„Program uważam za prawidłowy”
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jako organizacja pacjentów stoimy na stanowisku, iż w przypadku, kiedy terapia przynosi pozytywne efekty kliniczne (zmniejszenie liczby rzutów choroby, brak nowych zmian) adekwatne leczenie powinno być stosowane; w tym kontekście niepokojące wydaje się zmniejszenie poziomu EDSS do 4,5 z 6 w obecnym programie jako kryterium wyłączające pacjentów z leczenia I rzutu. Powinno dążyć się do uniknięcia sytuacji, w której pacjent nie będzie się kwalifikował do leczenia w ramach programu I-rzutowego, jednocześnie wpadając w lukę systemową i nie uzyskując kwalifikacji do programu leczenia po niepowodzeniu terapii (leczenie II-rzutowe). 2. Pozytywnym rozwiązaniem jest uwzględnienie w zasadach kwalifikacji pacjentów, którzy mimo pozytywnej odpowiedzi terapeutycznej na lek ze względu na obecnie istniejące ograniczenie czasu terapii zostali wyłączeni z leczenia po 1 stycznia – program uwzględnia takie przypadki; jednocześnie z podobną (medycznie) sytuacją mamy do czynienia w przypadku pacjentów decydujących się na przyjmowanie leku w ramach programów badawczych (popularne w Polsce ze względu na ograniczenia finansowe i limity NFZ względem finansowania poszczególnych placówek) – należy rozważyć możliwość włączania również takich pacjentów (biorących wcześniej lek, jednak nie w ramach programów NFZ) 3. Świadczeniobiorcy, pkt 1.4 – ponieważ określenie „nieskuteczność leczenia” wydaje się zbyt ogólne, doprecyzowanie go np. poprzez „niepełna skuteczność leczenia niespełniająca kryteriów zakwalifikowania do Programu leczenia lekami II rzutu”
	<p>„Ponieważ Extavia podobnie jak Betaferon jest jednym z niewielu leków zarejestrowanych przez EMA do CIS oraz do postaci wtórnie postępującej SM należy rozważyć rozszerzenie programu o tę grupę pacjentów. Tym bardziej, że obecnie w Polsce nie ma żadnych refundowanych preparatów dla tej grupy pacjentów. Obecnie bowiem nie ma dla nich żadnej propozycji terapeutycznej.</p> <p>Należałoby również rozważyć podawanie Rebifu pacjentom z CIS, u których istnieje duże ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego”</p>

Pozostali eksperci nie zgłosili uwag do projektu programu.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego dotyczących zastosowania Rebifu w stwardnieniu rozsianym. W wyszukiwaniu zastosowano ograniczenie językowe: publikacje w języku polskim lub angielskim.

Wyszukiwaniem objęto następujące bazy i strony internetowe:

- Pubmed - <http://www.pubmed.gov>
- Embase - <http://www.ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- The Cochrane Library - <http://www.thecochranelibrary.com>
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) - <http://www.sign.ac.uk/>
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) - <http://www.nice.org.uk/>
- NGC (National Guideline Clearinghouse) - <http://www.guidelines.gov>
- Trip Database - www.tripdatabase.com/

Tabela 91. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), 2012	Leczenie postaci SM przebiegającej z rzutami i remisjami	Przegląd badań klinicznych	Pozytywna
International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) 2007, 2010	Leczenie SM u dzieci	Przegląd badań klinicznych	Pozytywna (wskazano jedynie IFN beta-1a, bez określenia produktu leczniczego)
Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), 2006, 2008	Leczenie immunomodulujące w SM	Konsensus ekspertów (na podstawie literatury EBM)	Pozytywna
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2003, 2013	Leczenie SM	Panel ekspertów	Pozytywna (interferony beta)
Association of British Neurologists (ABN), 2009	Zasady preskrypcji w SM	Nie podano	Pozytywna (wskazano ogólnie IFN beta, bez określenia produktu leczniczego)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) 2013	Terapia lekowa RRMS	Nie podano	Negatywna (Wśród interferonów zaleca się IFN-beta 1b)
American Academy of Neurology (AAN), 2002, 2008	Terapie modyfikujące przebieg stwardnienia rozsianego	Przegląd badań klinicznych	Pozytywna

Większość z odnalezionych wytycznych zaleca stosowanie interferonów beta w leczeniu stwardnienia rozsianego. Niektóre wskazują konkretnie wykorzystanie interferonu beta-1a. Jedynie kanadyjski CADTH/CEDAC zaleca w I rzędzie zastosowanie IFN-beta 1b, zamiast IFN beta-1a (terapię Rebifem uznano za droższą).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania Rebifu w stwardnieniu rozsianym. W wyszukiwaniu nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

Wyszukiwaniem objęto następujące bazy i strony internetowe:

- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) - <http://www.nice.org.uk>
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) - <http://www.cadth.ca>
- HAS (Haute Autorité de Santé) - <http://www.has-sante.fr>
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) - <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- SMC (Scottish Medicines Consortium) – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) - <http://www.awmsg.org/>

Odnalezione rekomendacje refundacyjne opisano w poniższej tabeli.

Tabela 92. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia), 2010	Interferon beta-1a (rch), solution for injection, 132 micrograms in 1.5 mL multi-dose cartridge, Rebif 44	<u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendację do zastosowania w leczeniu początkowym oraz kontynuacji leczenia chorych z postacią rzutowo-remisyjną (RRMS) stwardnienia rozsianego. <u>Uzasadnienie:</u> Nie opisano
HAS (Francja), 2012	Rebif 8,8 µg / 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; Rebif 44 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; Rebif 44 µg / 0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie	<u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendacja odnośnie refundacji preparatu Rebif w różnych postaciach. Stawka zwrotu w wysokości 65% u chorych leczonych z powodu stwardnienia rozsianego. Ostatnia decyzja z dnia 20 czerwca 2012 roku. <u>Uzasadnienie:</u> Nie opisano.
NICE (Wielka Brytania), 2002	Beta interferon i octan glatirameru w leczeniu SM	<u>Zalecenia:</u> rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> niekorzystna efektywność kliniczną i kosztowa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnośnie finansowania Rebifu w SM. Rekomendacje HAS 2012 i PBAC 2010 były pozytywne, natomiast rekomendacji NICE z 2002 r. była negatywna.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 93. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Rebifu w stwardnieniu rozsianym - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTN, 2012	x			-
	Świat	IPMSSG, 2007, 2010	x			Terapia dzieci.
	Europa	MSTCG, 2006, 2008	x			-
	Wielka Brytania	NICE, 2003, 2013	x			-
	Wielka Brytania	ABN, 2009	x			Wskazano ogólnie IFN beta, bez określenia produktu leczniczego.
	Kanada	CADTH/CEDAC, 2013			x	Wśród interferonów zaleca się IFN-beta 1b.
	USA	AAN, 2002, 2008	x			-
acj e refu	Australia	PBAC, 2010	x			-



⁴ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 95. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Rebifu w stwardnieniu rozsianym

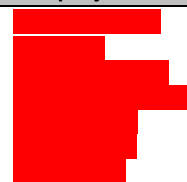
Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. med. Adam Stępień	„Nowelizację programu popieram, jest bowiem zgodna z wiedzą medyczną i oczekiwaniami oraz praktyką kliniczną”	-	„Dotychczasowe dane jednoznacznie wskazują na korzystny wpływ terapii”
Prof. dr hab. med. Danuta Ryglewicz	„Leczenie stwardnienia rozsianego (SM) interferonem beta-1a. Rebif jest jednym z podstawowych produktów leczniczych stosowanych u chorych z postacią remitująco-rzutową SM-u. Lek został zarejestrowany do leczenia SM-u bez żadnych ograniczeń odnośnie czasu trwania terapii. Ogólnie obowiązujące zasady postępowania wskazują, że leczenie powinno być włączone jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania i kontynuowane do czasu, gdy jest ono skuteczne. Przedstawiony program jest zgodny z obowiązującą zasadą.”	„Długotrwałe obserwacje wykazały, że stosowanie produktu leczniczego w sposób istotny poprawia rokowanie: zmniejsza liczbę rzutów, zmniejsza narastanie niesprawności. Nie ma żadnego merytorycznego uzasadnienia, które uzasadniałoby odmowę finansowania przedstawionego Programu ze środków publicznych.”	„Przedstawiany Program wprowadza bardzo potrzebną zmianę w stosunku do poprzednio obowiązującego: znosi sztuczne arbitralne ograniczenie czasu terapii, co było niezgodne z obowiązującymi na całym świecie zasadami oraz niezgodne z podstawową zasadą w medycynie, że o włączeniu i długości leczenia powinien decydować stan kliniczny pacjenta. W obecnym programie zostały, rygorystycznie określone warunki włączenia, przedłużenia leczenia oraz warunki jego wyłączenia. Podstawa zaprzestania leczenia w obecnej wersji Programu jest stosownej terapii poprzez ściśle zdefiniowane parametry kliniczne (przejście w postać wtórnie postępującą lub narastanie niesprawności ocenianej w skali EDSS powyżej 4,5).”
[REDAKTOWANE]	Zastosowanie interferonów jest terapią I-liniową (leczenie I rzutu) w postaciach rzutowo-remisyjnych stwardnienia rozsianego RRSM u osób < 18 rż, co podkreślają eksperci europejscy (Ghezi et al., 2010) i amerykańscy (Waldman et al., 2011), a także The International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (Chitnis et al., 2009). Opinie te powstały na podstawie analizy dotychczasowych doniesień (Banwell 2005; Ghezi et al., 2009; Mikaeloff et al., 2001; Pohl et al., 2005; Tanenbaum & Segura, 2006; Waubant et al., 2001).	-	Nie ma żadnych badań kontrolowanych dotyczących leczenia interferonami beta w dziecięcych postaciach SM. W badaniach obserwacyjnych potwierdzono jednak skuteczność tych leków w tej grupie wiekowej. Ze względu na występowanie częstszych rzutów w postaciach dziecięcych SM (2-3 x większe ryzyko niż w populacji osób dorosłych) (Gorman et al., 2009) i krótsze przerwy między rzutami w porównaniu do osób dorosłych czas leczenia nie powinien być ograniczony.
[REDAKTOWANE]	Ze względów merytorycznych leczenie w/w lekiem immunomodulacyjnym jest uzasadnione do chwili trwania skuteczności klinicznej.	Jeżeli przyjęta reguła miałaby znacznie ograniczyć ze względów finansowych kwalifikowanie nowych pacjentów do programu terapeutycznego stwardnienia rozsianego.	J.w.
[REDAKTOWANE]	Rebif jest podstawowym lekiem pierwszoliniowym w terapii SM. Istnieje wiele dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność w okresie powyżej 60 miesięcy stosowania. We wskazaniach rejestracyjnych nie ma ograniczeń czasowych w zakresie stosowania tego leku u pacjentów z postacią rzutowo-remisyjną SM.	Nie widzę takich przyczyn.	Rebif jest jednym z preparatów interferonu beta zarejestrowanym do leczenia postaci rzutowo-remisyjnej SM (RR SM). Skuteczność leku w okresie krótko terminowym została dokładnie określona w badaniach klinicznych. Istnieje wiele opracowań naukowych na temat skuteczności tego leku w dłuższych okresach czasu, w tym powyżej 60 miesięcy. Wskazują one jednoznacznie, iż lek u pacjentów odpowiadających na jego działanie utrzymuje działanie terapeutyczne w wieloletnich okresach czasu. Taka jest też praktyka we wszystkich krajach świata.
[REDAKTOWANE]	Lek jest zaakceptowany w leczeniu rzutowo-remisyjnej	Nie ma uzasadnienia	Uważam za słuszne finansowanie powyżej 5 lat, jeżeli nie ma fazy


	<p>postaci SM. Obecnie nie ma danych wynikających z badań klinicznych, które określają okres leczenia. Opierać się można jedynie na rejestrach.</p> <p>Można więc uznać, że jeżeli nawet po przekroczeniu 5 lat pacjent jest w fazie rzutowo-remisyjnej, dobrze odpowiada na lek, terapia jest skuteczna. Jeżeli jednak przechodzi w fazę wtórnie postępująca i ma utrwaloną niesprawność (EDSS 4,5) leczenie już nie będzie skuteczne, nawet jeżeli są zaostrzenia. Nie ma dowodów, że lek jest skuteczny w fazie wtórnie postępującej.</p>		<p>postępującej. Kryterium 4,5 EDSS jest przyjęte arbitralnie, ale moim zdaniem słusznie. Lek nie wpływa na fazę postępująca choroby.</p>
--	--	--	---

Wszystkie opinie ekspertów klinicznych ws. finansowania Rebifu w przedłużonym programie lekowym są pozytywne. Eksperci uznali, że leczenie Rebifem powyżej 5 lat jest uzasadnione. Leczenie powinno być stosowane dopóty, dopóki jest skuteczne klinicznie.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 96. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie finansowania Rebifu w stwardnieniu rozsianym

Przedstawiciel organizacji reprezentującej pacjentów	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Stosowany jest w leczeniu SM, zgodnie z rejestracją produktu leczniczego może być również stosowany u pacjentów z izolowanym epizodem klinicznym (CIS) – pierwszym objawem SM (leczenie CIS okazuje się być efektywne kosztowo, Fredrikson et al. 2013). Badanie EVIDENCE (44 mcg Rebif, 3 x tyg.) pokazało wyższą skuteczność Rebifu niż podawania niższych dawek leku (Avonex 30 mcg, 1 x tyg.) – Guo, Buzkaya et al.</p> <p>Badanie PRISM i kontynuacja obserwacji (LTFU) pokazała niższy średni roczny wskaźnik rzutów, mniejszy procent konwersji choroby w postać postępującą, niższą prognozę w skali EDSS u osób stosujących wyższe dawki leku w porównaniu ze stosującymi dawki niższe bądź placebo. Co więcej, wskaźnik rzutów był niższy u osób na wyższych dawkach leku w różnych momentach terapii. Jak sugerują autorzy, konsekwentne stosowanie terapii w chorobach przewlekłych może mieć większe znaczenie w zarządzaniu przebiegiem choroby, aniżeli ulepszanie samych leków (zgodnie z sugestiami WHO – Uitdehaag, Constantinescu, Cornelisse et al.). Podobnie badania Paty, Kappos, Moraga et al. wskazują na długotrwałe zyski i bezpieczeństwo terapii.</p> <p>Pośrednio można też wnioskować o efektywności Rebifu na podstawie badań Avonexu (również interferon beta 1a)”</p>	<p>-</p>	<p>Środowisko pacjentów reprezentowanych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego wyraża oczekiwanie, iż pacjenci nie będą pozbawiani dostępu do leczenia refundowanego ze względu na ograniczenia administracyjne czasu terapii, zaś w przypadku gdy ocena stanu neurologicznego i ocena wyników rezonansu wskazuje na skuteczność leku, będą oni leczeni tak długo, jak długo terapia w przypadku konkretnego pacjenta pozostaje skuteczna.</p> <p>Dla pacjentów zagrożenie utratą terapii i świadomość, iż w przypadku zakończenia programu NFZ nie będą w stanie samodzielnie finansować leku, jest powodem dużego lęku i obaw o pogorszenie stanu zdrowia i postępu niepełnosprawności. Należy zauważyć, iż stwardnienie rozsiane uznane jest za chorobę przewlekłą, dlatego zdaniem środowiska pacjentów powinna być ona finansowana ze środków publicznych, jeśli przynosi pożądane skutki.</p> <p>Wielu pacjentów kontaktujących się z PTSR informuje, iż dzięki terapii pozostają oni sprawni, aktywni, ich choroba nie postępuje, a co za tym idzie mogą pełnić normalnie funkcje społeczne (praca zawodowa, edukacja, aktywne i samodzielne życie) i rodzinne (rodzicielstwo, niezależność od opieki bliskich).</p> <p>Środowisko pacjentów, ale również kadra medyczna z dużą nadzieją i radością przyjęła opinię prezesa AOTM wyrażoną w ubiegłym roku, jednoznacznie rekomendującą leki z grupy interferonów i octan glatirameru do stosowania bez administracyjnego ograniczenia czasowego terapii. Opinia ta jest zgodna z większością rekomendacji agencji oceny z innych krajów, jak również europejską i światową praktyką kliniczną.</p> <p>Badania długookresowe preparatów są też ważnym elementem oceny bezpieczeństwa terapii i raportowania skutków niepożądanych. Badacze w większości badań podkreślają w odniesieniu do efektów</p>

			<p>niepożądanych, iż nie wystąpiły żadne nowe i nieprzewidziane działania niepożądane niż te wykryte w badaniu z próbą placebo (rejestracyjnym). AOTM występuje kolejno z prośbą o ocenę poszczególnych preparatów - PTSR stoi na stanowisku, iż wszystkie preparaty stosowane obecnie w leczeniu do 60 mies. w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” powinny być docelowo stosowane w ww. wskazaniu bez ograniczenia czasu terapii z powodów administracyjnych. Jest to szczególnie istotne dla pacjentów leczonych skutecznie w ramach programu lekowego preparatami innymi niż wskazane w przedmiotowej ocenie.</p> <p>Dobór preparatu w ramach terapii powinien być warunkowany decyzją lekarza i świadomą zgodą pacjenta na wybór optymalnej dla siebie metody leczenia.</p> <p>Obecnie dużo mówi się w środowisku naukowym o indywidualizacji terapii, również stopniowe badania nad nowymi cząsteczkami i wprowadzanie kolejnych leków będzie stopniowo skutkowało dodatkowymi możliwościami zindywidualizowania i dostosowania terapii do potrzeb danego pacjenta.</p>
	<p>Rebif należy do standardu postępowania w SM. Zgodnie ze wskazaniami terapeutycznymi lek należy stosować tak długo, dopóki pacjent reaguje na leczenie. Żadne z opracowań nie wspomina o konieczności ograniczenia czasu podawania preparatu do 5 lat. Jedynym kryterium uzasadniającym przerwanie leczenia jest brak efektów terapeutycznych (np. wskutek wytworzenia przeciwciał) lub zbyt uciążliwe dla pacjenta skutki uboczne. Ograniczenie dotychczas stosowane w polskim programie lekowym leczenia SM – do 5 lat ma zatem charakter pozamedyczny, czysto administracyjny i nie znajduje żadnego uzasadnienia klinicznego.</p>	<p>brak</p>	<p>Lek należy do złotego standardu w leczeniu osób z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozsianego. Jest stosowany jako lek pierwszej linii. Powinien być stosowany tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie. Dostępne są wyniki badań prezentujące nieprzerwane stosowanie Rebifu przez 15 lat. Pacjenci przyjmujący ten lek tak długo są w znacznie lepszej kondycji - mniejszy postęp niepełnosprawności od chorych przyjmujących placebo, lub tych, którzy lek przyjmowali znacznie krócej.</p>

Wszystkie opinie organizacji reprezentujących pacjentów ws. finansowania Rebifu w przedłużonym programie lekowym są pozytywne. Przedstawiciele uznali, że leczenie Rebifem powyżej 5 lat jest uzasadnione. Pacjenci powinni być leczeni tak długo, jak długo terapia w przypadku konkretnego pacjenta pozostaje skuteczna.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych

lecznie pacjentów z postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)”, wpłynął do AOTM dnia 7 maja 2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-16752-98/KK/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Wnioskowany lek jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenia stwardnienia rozlanego (ICD-10 G35)”. Maksymalny czas leczenia interferonem beta-1a wg programu wynosi 60 miesięcy.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozlane (SM) jest przewlekłym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii, charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozlanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna). Powszechnie uważa się, że SM jest chorobą demielinizacyjną o charakterze autoimmunologicznym, gdzie mielina stanowi pierwotny cel agresji nieprawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego gospodarza.

Populacja chorych w Polsce wynosi 40-60 tys. osób. Liczba dorosłych osób z rzutowo-remisyjnym SM w Polsce jest trudna do określenia ze względu na brak wiarygodnego rejestru chorych. Szacuje się, że liczba ta może wynosić nawet kilkadziesiąt tysięcy. Zgodnie z oszacowaniami ekspertów około 16 tysięcy osób (43/100 tys. osób) mogłoby stosować leczenie immunomodulujące w Polsce.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu to: octan glatirameru oraz interferony: beta-1a i beta-1b. Finansowane są w aktualnym programie lekowym w I linii leczenia SM.

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, tj. jako komparatory wnioskodawca wybrał interwencje, które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania**Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z ChPL Rebif**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif były objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w jej trakcie.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii IFN zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów. Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii IFN beta-1a jest zwykle

łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa



[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Większość ekspertów nie zgłosiła uwag do zapisów programu lekowego. Jeden ekspert kliniczny uznał program za prawidłowy. Poniżej znajdują się uwagi sformułowane przez przedstawicieli organizacji pacjentów:

- „Jako organizacja pacjentów stoimy na stanowisku, iż w przypadku, kiedy terapia przynosi pozytywne efekty kliniczne (zmniejszenie liczby rzutów choroby, brak nowych zmian) adekwatne leczenie powinno być stosowane; w tym kontekście niepokojące wydaje się zmniejszenie poziomu EDSS do 4,5 z 6 w obecnym programie jako kryterium wyłączające pacjentów z leczenia I rzutu. Powinno dążyć się do uniknięcia sytuacji, w której pacjent nie będzie się kwalifikował do leczenia w ramach programu I-rzutowego, jednocześnie wpadając w lukę systemową i nie uzyskując kwalifikacji do programu leczenia po niepowodzeniu terapii (leczenie II-rzutowe)”.
- „Pozytywnym rozwiązaniem jest uwzględnienie w zasadach kwalifikacji pacjentów, którzy mimo pozytywnej odpowiedzi terapeutycznej na lek ze względu na obecnie istniejące ograniczenie czasu terapii zostali wyłączeni z leczenia po 1 stycznia – program uwzględnia takie przypadki; jednocześnie z podobną (medycznie) sytuacją mamy do czynienia w przypadku pacjentów decydujących się na przyjmowanie leku w ramach programów badawczych (popularne w Polsce ze względu na ograniczenia finansowe i limity NFZ względem finansowania poszczególnych placówek) – należy rozważyć możliwość włączania również takich pacjentów (biorących wcześniej lek, jednak nie w ramach programów NFZ)”.
- „Świadczeniobiorcy, pkt 1.4 – ponieważ określenie „nieskuteczność leczenia” wydaje się zbyt ogólne, doprecyzowanie go np. poprzez „niepełna skuteczność leczenia niespełniająca kryteriów zakwalifikowania do Programu leczenia lekami II rzutu”
- „Ponieważ Extavia podobnie jak Betaferon jest jednym z niewielu leków zarejestrowanych przez EMA do CIS oraz do postaci wtórnie postępującej SM należy rozważyć rozszerzenie programu o tę grupę pacjentów. Tym bardziej, że obecnie w Polsce nie ma żadnych refundowanych preparatów dla tej grupy pacjentów. Obecnie bowiem nie ma dla nich żadnej propozycji terapeutycznej. Należałoby również rozważyć podawanie Rebifu pacjentom z CIS, u których istnieje duże ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego”

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnośnie finansowania Rebifu w SM. Rekomendacje HAS 2012 i PBAC 2010 były pozytywne, natomiast rekomendacji NICE z 2002 r. była negatywna.

Większość (PTN 2012, IPMSSG 2007/2010, MSCTG 2006/2008, NICE 2003/2013, ABN 2009, AAN 2002/2008) z odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca stosowanie interferonów beta w leczeniu stwardnienia rozsianego. Tylko niektóre towarzystwa wskazują konkretnie wykorzystanie interferonu beta-1a.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AAN 2002/2008	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. <i>Neurology</i> 2002;58;169-178.
ABN 2009	Revised (2009) Association of British Neurologists' guidelines for prescribing in multiple sclerosis. http://www.mstrust.org.uk/competencies/downloads/abn_ms_guidelines_2009_final.pdf
AOTM 2007	Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce. Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia. Agencja Oceny Technologii Medycznych we współpracy z School of Health and Related Research – SchARR, Uniwersytet w Sheffield. Wersja 1.01. Warszawa, marzec 2007.
CADTH 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Recommendations for drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2c). http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_RecsReport_TR_e.pdf
ChPL Rebif 2014	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif z dnia 15 stycznia 2014. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_li-brary/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf .
EudraVigilance 2014	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. http://www.adrreports.eu/dashbo-ards/20140202/product/REBIF.pdf
FDA 2013	Food and Drug Administration. Rebif®. Dostępne on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/la-bel/2013/103780s5140lbl.pdf
Gold 2005	Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. <i>Eur. J. Neurol.</i> 2005;12(8):649-656.
IPMSSG 2007	Pohl D et al. for the International Pediatric MS Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. <i>Neurology</i> 2007;68(Suppl 2):S54–S65
Kurtzke 1983	Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). <i>Neurology</i> 1983; 33: 1444.
Lewis 2012	<i>Neurologia Merritta</i> pod red. Lewis, Rowland. Elsevier 2012
Loma 2011	Loma I., Heyman R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. <i>Current Neuropharmacology</i> 2011; 9:409-416.
Losy 2013	Stwardnienie rozsiane pod red. J. Losy . Czelej 2013
MSTCG 2006	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and Escalating Immunomodulatory Treatments in Multiple Sclerosis. Current therapeutic recommendations. Consensus paper. EMSP - European MS Platform December 2003 - revised in 2005 - update in process in 2008.
MSTCG 2008	Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. <i>J Neurol</i> (2008) 255:1449–1463
MZ 23.04.2014	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. (poz. 53). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
NICE 2002	National Institute of Clinical Excellence. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. Technology Appraisal No. 32. NICE. January 2002.

PBAC 2010	March 2010 PBAC Meeting Outcomes - Positive recommendations. http://pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-03/March%202010%20Positive%20Recommendations.pdf
Pierzchała 2009	Pierzchała K., Kubicka K., Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozсіяnego; Wiadomości lekarskie, 2009, LXII, 1; 37-41;
Pokryszko-Dragan 2010	Pokryszko-Dragan A. Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozсіяnego – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne. Neurologia Dziecięca Vo I. 19/2010, nr 37, 55-60 http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf
Pokryszko-Dragan 2010	Pokryszko-Dragan A. Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozсіяnego – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne. Neurologia Dziecięca Vo I. 19/2010, nr 37, 55-60 http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_37-55-60.pdf
PTN 2012	Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozсіяnym. Polski Przegląd Neurologiczny 2012, 8, 2: 76-83.
Pugliatti 2006	Pugliatti M, Rosati G, Carton H et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006 Jul;13(7):700-22.
Rowland 2008	Rowland LP (red.), Kwieciński H, Kamińska AM. (red. polska), Neurologia Merritta, Saud A. Sadiq, Stwardnienie rozсіяne, Urban & Partner, tom 3, wydanie II, Wrocław 2008, str. 963-985
Selmaj 2005	Leczenie przyczynowe stwardnienia rozсіяnego. Polski Przegląd Neurologiczny. Tom 1, Nr 3 (2005)
Selmaj 2011	Selmaj, J. Neurol. Sci., 2011, 303:50-2
Szczeklik 2013	Szczeklik A., Gajewski P. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013
Walczak 2008	Skale kliniczne oceny niesprawności — znaczenie praktyczne. Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A

14. Załączniki



Zal. 3. Strategie wyszukiwania w bazach medycznych przygotowane przez analityka AOTM.