



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Betaferon (interferonum beta-1b)
we wskazaniu:

stosowany w ramach programu lekowego
„Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci
wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-38/2015

Data ukończenia: październik 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Sp.z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer 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. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer 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. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARR	Roczny wskaźnik rzutów
BDI	Skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Index</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BSC/PL	Naturalny przebieg choroby/ placebo (ang. <i>Best supportive care/ placebo</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Pierwszy izolowany zespół objawów (ang. <i>clinically isolated syndrome</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GRADE	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-10 G 35	Program lekowy: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej"
INFB-1a	Interferon beta-1a
INFB-1b	Interferon beta-1b
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
MADRS	Skala MADRS (ang. <i>The Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MSQLI	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>
MTX	mitoksantron
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ARR	Roczny wskaźnik rzutów
BDI	Skala depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Index</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BSC/PL	Naturalny przebieg choroby/ placebo (ang. <i>Best supportive care/ placebo</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIS	Pierwszy izolowany zespół objawów (ang. <i>clinically isolated syndrome</i>)
EDSS	Rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GRADE	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-10 G 35	Program lekowy: "Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej"
INFB-1a	Interferon beta-1a
INFB-1b	Interferon beta-1b
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
MADRS	Skala MADRS (ang. <i>The Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MS	Stwardnienie rozsiane (ang. <i>Multiple Sclerosis</i>)
MSQLI	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory</i>
MTX	mitoksantron
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
OR	Iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>

PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Placebo
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i>)
PRMS	postać postępująco-nawracającą (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTs	(ang. <i>patients</i>) pacjenci
RR	Współczynnik ryzyka (<i>risk ratio</i>)
RRMS	Nawracająco-zwalniająca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>)
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i>
SPMS	Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i>)
TLV	Objętości zmian demielinizacyjnych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	<i>Weighted mean difference</i>
vs	versus

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Heterogeniczność badań	22
4.1.3.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Poszerzona analiza skuteczności praktycznej	38
4.2.1.3. Zestawienie wyników dla porównań INFB-1b vs PL oraz MTX vs PL	39

4.2.1.4.	Porównania INFB-1b vs INFB-1a (analiza pośrednia przez wspólny komparator-placebo)	40
4.2.1.5.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.1.6.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	64
5.4.	Komentarz Agencji	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	66
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	72
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	77
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	77
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	77
12.	Kluczowe informacje i wnioski	78
13.	Źródła.....	83
14.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.191.2015.7.KK
12.08.2015 r.

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Betaferon (Interferon beta-1b)**, 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen,
Niemcy

Wnioskodawca

Bayer Sp.z o.o.
Al. Jerozolimskie 158,
02-326 Warszawa,
Polska

<p>całości dla porównania betaferon vs mitoksantron § 5 Rozporządzenia.</p>	<p>aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących całości analizy ekonomicznej w zakresie porównania Betaferon vs mitoksantron. Komentarz analityków Agencji dotyczący oceny wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i></p>
Analiza wpływu na budżet	
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Wnioskodawca dokonał oszacowania liczby pacjentoterapii dla Betaferonu stosowanego w aktualnie finansowanym programie lekowym „Leczenie Stwardnienia Rozsianego (ICD-10 G 35)”, natomiast nie przedstawił oszacowania populacji pacjentów stosujących obecnie Betaferon we wnioskowanym wskazaniu. (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c)</p>	<p>W przekazanym uzupełnieniu, Wnioskodawca dokonał oszacowania liczby pacjentoterapii dla Betaferonu stosowanego w aktualnie finansowanym programie lekowym „Leczenie Stwardnienia Rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz na podstawie danych ankietowych dotyczących finansowania leczenia SM, natomiast nie przedstawił oszacowania populacji pacjentów stosujących obecnie Betaferon we wnioskowanym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego z rzutami).</p>

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Betaferon (Interferon beta-1b), 300 µg, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375.
Kod ATC	L03AB08 (Cytokiny, Interferony)
Substancja czynna	Interferon beta-1b
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Betaferon® to 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.), tj. 1 ml przygotowanego roztworu, którą podaje się podskórnie co drugi dzień. Dawkowanie należy rozpocząć od podawania 62,5 mikrogramów (0,25 ml) podskórnie co drugi dzień, powoli zwiększając dawkę do 250 mikrogramów (1,0 ml) co drugi dzień (patrz tabela poniżej). Okres zwiększania dawki można odpowiednio dostosować w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek istotnego działania niepożądanego. W celu uzyskania właściwej skuteczności należy osiągnąć dawkę 250 mikrogramów (1,0 ml) podawaną co drugi dzień.
Droga podania	Produkt Betaferon podaje się podskórnie co drugi dzień.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Interferon beta-1b wykazuje zarówno właściwości przeciwwirusowe, jak i właściwości regulujące układ immunologiczny. Mechanizm działania interferonu beta-1b w stwardnieniu rozsianym nie został całkowicie wyjaśniony. Wiadomo jednak, że zdolność interferonu beta-1b do modyfikowania odpowiedzi biologicznej jest związana z jego oddziaływaniem ze swoistymi receptorami odkrytymi na powierzchni komórek ludzkich. Wiązanie się interferonu beta-1b z tymi receptorami indukuje ekspresję produktów wielu genów które, jak się uważa, są mediatorami działań biologicznych interferonu beta-1b. Wiele z tych produktów oznaczano w surowicy oraz we frakcjach komórek krwi pacjentów leczonych interferonem beta-1b. Interferon beta-1b zmniejsza powinowactwo receptorów do wiązania się z interferonem gamma oraz przyspiesza internalizację i degradację receptorów interferonu gamma. Interferon beta-1b nasila także hamujące działanie obwodowych komórek jednójądrowych krwi.

Źródło: ChPL Betaferon, program lekowy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30 listopad 1995 / 31 styczeń 2006 (EU)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Betaferon® jest wskazany w leczeniu: - pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostyczny i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego; - pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby; - pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	nd.

Źródło: ChPL Betaferon

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Betaferon nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1024.5, Interferonum beta 1b
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	"Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)"
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. kryteria kwalifikacji u pacjentów włączanych do leczenia, dotychczas nieleczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby oraz, u których zakończono terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (preparatami interferonu beta 1-a i 1-b, octanu glatirameru, fingolimodu i natalizumabu) z powodu ewolucji stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującą z rzutami.</p> <p>1.1. Leczenie interferonem beta-1b może być rozpoczęte u pacjentów spełniających następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek od 18 roku życia; 2) rozpoznanie postaci wtórnie postępującej przebiegającej z rzutami u osób, u których choroba rozpoczęła się od postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS) – konieczne jest udokumentowanie pierwotnej diagnozy postaci RRMS, łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu i przebiegu choroby (dokumentacja medyczna powinna zawierać informacje o badaniach diagnostycznych będących podstawą rozpoznania choroby oraz zawierać dane obrazujące leczenie rzutów). <p>Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego z rzutami definiowana jest jako faza choroby, w której stwierdza się łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie progresji w ciągu 12 miesięcy co najmniej o 1 punkt w skali EDSS niezależnie od rzutów (ocena w skali EDSS powinna być przeprowadzona nie wcześniej niż po 3 miesiącach od wystąpienia objawów rzutu). W sytuacji, kiedy w okresie 12 miesięcy w czasie których wystąpiła progresja w skali EDSS miał miejsce rzut choroby, konieczne jest wykazanie braku progresji choroby związanej z rzutem poprzez udokumentowanie braku wzrostu punktacji w skali EDSS po ustąpieniu objawów rzutu oraz - co najmniej jeden rzut choroby na przestrzeni 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację do programu. Rzut powinien być udokumentowany klinicznie jako wystąpienie objawów neurologicznych powodujących wzrost EDSS o co najmniej 1 punkt w zakresie co najmniej jednego układu funkcjonalnego. <ol style="list-style-type: none"> 3) EDSS 3,0 - 6,0; 4) pisemna deklaracja współpracy przy realizacji programu ze strony pielęgniarki. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być pełnione łącznie.</p> <p>1.2. Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy refundacji produktu leczniczego Betaferon w leczeniu pacjentów z stwardnieniem rozszianym w postaci wtórnie postępującej z rzutami w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozszianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, pozostają takie same jak dla obecnie finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon w ramach istniejącego programu dla chorych z RRMS (Obwieszczeniem z 26 sierpnia 2015). Natomiast zmianie uległ zaproponowany RSS (szczegółowe dane podano w tabeli 4 niniejszej AWA).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: G35 – Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM, ang. *multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postaci choroby (szczegóły zostały opisane poniżej – w części Klasyfikacja).

Źródło: Szczeklik 2014, MSIF <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/> (data dostępu: 1.09.2015); PTSR http://www.ptsr.org.pl/pl/postaci_sm,104.asp (data dostępu: 1.09.2015)

Klasyfikacja

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

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

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

Najczęściej występująca postać choroby - dotyczy ok. 60% chorych, objawy – rzuty występują przez pewien czas (dni, tygodnie, miesiące), a następnie stan neurologiczny ulega częściowej lub całkowitej poprawie. Pod pojęciem rzutu rozumie się stwierdzenie wystąpienia nowych / nasilenia już istniejących objawów neurologicznych, które trwają ≥ 24 godz. i powodujących pogorszenie stanu neurologicznego o ≥ 1 punkt w skali EDSS, gdy jednocześnie nie stwierdza się innych przyczyn chorobowych mogących być przyczyną ich wystąpienia.

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

Jest to forma SM dotycząca 10-15 % osób chorych. Osoby z pierwotnie postępującym SM są na ogół diagnozowane w wieku 40 lat lub później. W tej postaci proces chorobowy przebiega od początku bez rzutów, ale ze stałym pogarszaniem się stanu neurologicznego.

3. Postać wtórnie postępująca (ang. *secondary progressive MS*; SPMS).

W tym przypadku po okresie trwania postaci z rzutami następuje powolne, stałe pogłębianie deficytu neurologicznego. Statystycznie u ok. 65 % osób z SM rzutowo-remisyjnym po średnio 15 latach rozwija się postać wtórnie postępującą.

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

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

Epidemiologia

Największa zachorowalność odnotowana jest u ludzi rasy białej żyjących w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie. Średnia zapadalność na MS

na świecie jest trudna do oszacowania ze względu na fakt, że wartość współczynnika zapadalności na chorobę zależy od szerokości geograficznej. Na podstawie obszernej metaanalizy z 2008 roku wykazano, że w latach 1966-2007 współczynnik zapadalności na MS na 100 000 mieszkańców można szacować na 3,6 (95% przedział ufności (95% CI) 3,0 – 4,2) wśród kobiet i 2,0 (95% CI 1,5 – 2,4) wśród mężczyzn (Alonso 2008). SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20 a 40 rokiem życia, jednak może wystąpić w młodszym i starszym wieku. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Ze względu na brak wiarygodnych badań epidemiologicznych obejmujących cały kraj, wskaźnik chorobowości w Polsce waha się w przedziale 45-92 osób na 100 000 mieszkańców. Polska zaliczana jest więc do krajów wysokiego współczynnika chorobowości (Guzik 2015, Potemkowski 2009). Według danych z 2010 roku pochodzących z wielośrodkowego badania pilotażowego przeprowadzonego w Polsce (Kułakowska 2010), chorzy na postać wtórnie-postępującą MS stanowili 16,8%, z kolei postać nawracająco-zwalniającą MS miało 70,5% chorych, postać pierwotnie postępującą – 8,4%, a u 2,5% chorych rozpoznano łagodną odmianę stwardnienia rozsianego (autorzy wskazują na prawdopodobne przeszacowanie populacji z RRMS i niedoszacowanie pozostałych). Autorzy publikacji ustalili także, że okres od pierwszych objawów MS do ustalenia rozpoznania wynosił średnio 2,6 roku. Średni stopień niepełnosprawności w skali EDSS wyniósł $3,3 \pm 2,2$; w 6,4% przypadków chorych odnotowano rodzinne występowanie stwardnienia rozsianego. Według danych z 2011 roku w Polsce liczba chorych na MS wynosiła 38050 (wg danych Polskiego Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego 2015).

MS nie jest chorobą dziedziczną, jednakże wykazano, że prawdopodobieństwo zachorowania na stwardnienie rozsiane członka rodziny chorego jest większe (0,8-3% w zależności od charakteru pokrewieństwa z chorym; w przypadku bliźniąt jednojajowych wynosi 25%), niż u osoby niezwiązanej z chorobą (0,001%) (Belniak 2010).

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg stwardnienia rozsianego zależy głównie od wieku zachorowania oraz jego postaci. Duża zmienność przebiegu MS utrudnia określenie rokowania. Najlepiej rokują chorzy z początkowymi objawami o małym nasileniu, które były przemijające, a u których kolejne objawy wystąpiły po długim okresie czasu (Szczeklik 2014). Rozwój postaci wtórnie postępującej stwardnienia rozsianego jest nieprzewidywalny a sama diagnoza choroby jest trudna i wymaga obserwacji pacjenta przez okres 6 miesięcy do roku. W przypadku wtórnie i pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego aktualnie rokowanie jest niepomyślne - nie ma sprawdzonych terapii, które hamowałyby skutecznie progresję choroby. W przypadku wystąpienia rzutu MS poprawę uzyskuje się u 85% chorych z rzutowo-remisyjną MS oraz u 50% chorych z MS w postępującej fazie choroby. Do czynników negatywnie wpływających na rokowanie w MS zalicza się: płeć męską, wiek (zachorowanie po 40 roku życia), wystąpienie najpierw objawów ruchowych, przewlekłe postępującą postać choroby, dużą częstość rzutów w ciągu pierwszych 2 lat choroby (Szczeklik 2014). W postaci rzutowo-remisyjnej i wtórnie postępującej negatywnymi czynnikami prognostycznymi są: wystąpienie progresji, większa liczba rzutów, większa niepełnosprawność w ciągu pierwszych 5 lat, krótkie odstępy między rzutami i zaangażowanie większej liczby układów funkcjonalnych układu nerwowego. Dodatkowymi negatywnymi czynnikami są także: krótki czas wystąpienia progresji w postaci wtórnie postępującej i szybka niepełnosprawność w pierwszych 5 latach w postaci pierwotnie postępującej (Broła 2013). Postać rzutowo-remisyjna nie musi przechodzić w postać postępującą – przypuszcza się, że początek progresji bardziej zależy od wieku pacjenta niż od przebiegu choroby przed progresją. W opóźnieniu niepełnosprawności w stwardnieniu rozsianym duże znaczenie ma aktywność fizyczna (Broła 2013). Stan kliniczny chorego ocenia się najczęściej za pomocą rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego (skala EDSS z ang. Expanded Disability Status Scale). Skala EDSS opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Te obserwacje są oceniane w skali od 1 do 9 odpowiednio w każdym układzie czynnościowym (FS). Im wyższy stopień w skali, tym większy stopień niepełnosprawności pacjenta. W przypadku, gdy stan chorego zostanie oceniony na 5 jest on w stanie przejść bez pomocy lub odpoczynku około 200 metrów. Natomiast pacjent, który otrzyma 8 punktów w skali EDSS porusza się jedynie na wózku.

Tabela 6. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS).

Skala EDSS	
0	Prawidłowe badanie neurologiczne
1	Bez upośledzenia czynności minimalne objawy w jednym punkcie FS
2	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS
3	Umiarkowane upośledzenie w jednym punkcie FS albo łagodne upośledzenie czynności w 3 lub 4 punktach FS; chory w pełni chodzący
4	Chory w pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na które składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4, zdolny do przejścia 500 metrów bez pomocy lub odpoczynku.
5	Chory zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200 metrów, niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka aby upośledzić całkowicie codzienne czynności
6	Stosowane okresowe lub jednostronne stałe wspomaganie (laska, kula, podciąg) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez

	odpoczynku
7	Chory niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą: poruszający się głównie na wózku – przebywa na nim ponad 12 godzin dziennie
8	Chory porusza się jedynie na wózku lub jest nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia; zachowanych wiele czynności samoobsługi zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych
9	Chory leżący bezradny, może porozumiewać się i jeść
10	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

Diagnostyka

Diagnozowanie SM jest procesem kompleksowym.

Rzut SM 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 SM 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).

Do diagnostyki SM 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

Leczenie stwardnienia obejmuje terapię:

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

Źródło: Szczeklik 2014, MSIF <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/> (data dostępu: 1.09.2015); PTRS http://www.ptsr.org/pl/postaci_sm,104.asp (data dostępu: 1.09.2015).

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów z stwardzeniem rozsianym w latach 2012-2015 wynosiła:

Tabela 7. Liczebność pacjentów ze stwierdzeniem rozsianym na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba pacjentów stwierdzeniem rozsianym
2012	43858
2013	43876
2014	43879
2015	36118*

* do 06.2015

Według [REDAKTOWANE] „nie ma dokładnych badań epidemiologicznych w Polsce. Wyliczając, że mamy 50 tys chorych, osoby z wtórnie postępującą fazą z zaostrzeniem z EDSS nie przekraczającym 6 mogą stanowić najwyżej 5% czyli nie więcej niż 2.5 tys.”

Według Prof. Danuty Rylewicz „Brak jest danych epidemiologicznych odnośnie liczby chorych z postacią SM-u wtórnie postępującą z rzutami, szacunkowo może to być ok. 30% chorych. Biorąc pod uwagę, że zgodnie z założeniem Programu kwalifikowani będą chorzy oceniani w skali EDSS 3.0 – 6.0. , którzy ze względu na brak skuteczności zostaną wyłączeni z Programów Lekowych ich liczba rocznie może wynosić 200-400 osób.”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Standardowo na świecie, w leczeniu SPMS stosuje się leki immunomodulujące: rekombinowany interferon beta-1b (BetaferonR i ExtaviaR), rekombinowany interferon beta-1a (Avonex), naturalny interferon 1a (RebifR), a także leki immunosupresyjne: mitoksantron (np.: NovantroneR). U pacjentów z MS przebiegającej z rzutami octan glatirameru (Copaxone). Leki te zostały dopuszczone do obrotu w analizowanym wskazaniu (interferon beta-1a jest wskazany ogólnie w rzutowej postaci MS).

Leczenie wpływające na przebieg MS prowadzi się u pacjentów z różnymi postaciami choroby, a każdy lek ma określone wskazania do stosowania. Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania, leki podawane w trakcie leczenia MS można podzielić na: leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii. Obecnie w Polsce brak jest ogólnie przyjętego i stosowanego algorytmu leczenia postaci wtórnie postępującej SM, a przedstawiony w uwzględnionych poniżej wytycznych algorytm leczenia dotyczy postaci SM przebiegającej z rzutami i remisjami. Spośród wytycznych zagranicznych, które odnoszą się ściśle do populacji pacjentów z SPMS przebiegającej z rzutami można wymienić: AAN 2002, DGN/KKNMS 2014, CEM-Cat 2011 oraz ABN 2009. Wg. ww. wytycznych interferon beta-1b, interferon beta-1a (Rebif) oraz mitoksantron są wskazywane w analizowanej populacji pacjentów.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw neurologicznych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 2-8.09.2015. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z SPMS.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Neurologicznego (PTN) 2012	<p>Zalecenia dla SM (ogółem)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecana terapia pierwszej linii — interferon beta-1a (Avonex®, Rebif®), interferon beta-1b (Betaferon®, Extavia®), octan glatirameru (Copaxone®). 2. W Polsce, w ramach programu NFZ, octan glatirameru jest traktowany jako lek drugiej linii stosowany w przypadku nieskuteczności interferonu lub wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta. 3. U pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią SM z rzutami i remisjami jako leki pierwszej linii można zastosować natalizumab lub fingolimod (≥ 2 ciężkie rzuty w ciągu roku z pozostałym deficytem neurologicznym oraz ≥ 1 zmiana aktywna wykazana w badaniu MR z zastosowaniem kontrastu lub istotny wzrost liczby zmian ogniskowych wykazanych w obrazach T2-zależnych, w porównaniu z wynikami wcześniejszego badania MR). 4. W przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia można zastosować leki drugiej linii. 5. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych terapii lekami pierwszej linii sposób postępowania zależy od rodzaju tych objawów. Zasady zmiany omówiono poniżej. 6. U pacjentów z utrzymującym się agresywnym przebiegiem choroby mimo zastosowania leczenia pierwszej czy drugiej linii wskazana jest terapia trzeciej linii, ewentualnie cykl plazmaferazy, a następnie powrót do terapii pierwszej lub drugiej linii. Konieczne jest zastosowanie szczególnych środków ostrożności i uwzględnienie przeciwwskazań w stosunku do każdego zalecanego leku, jeśli łączy się immunosupresję z lekami drugiej linii.
MS Coalition 2014 USA	<p>Jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia z użyciem leczenia modyfikującego przebieg choroby (FDA) m.in. w przypadku zdiagnozowania u pacjenta SPMS przebiegającej z rzutami i/lub ze zmianami zapalnymi widocznymi w obrazie MRI. Dopuszczone przez FDA leczenie MS: interferon beta-1b (Betaseron, Extavia), interferon beta-1a (Rebif), interferon beta-1a (Avonex), octan glatirameru (Copaxone), dimetylu fumaran (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), teryflunomid (Aubagio), mitoksantron (Novantrone) i natalizumab (Tysabri). Poza mitoksantronem, który ma wskazanie w SPMS, ww. leki mają wskazanie ogółem w rzutowej MS.</p>
DGN/KKNMS 2014	<p>„Wytyczne aktualizowane w 2014 roku zalecają mitoksantron w postaci wtórnie postępującej z rzutami na równi z interferonami beta-1b, a w postaci bez rzutów jako lek podstawowy. W agresywnej postaci rzutowo-remisyjnej jako lek 2-giego wyboru, po niepowodzeniu leczenia takimi lekami jak alemtuzumab, fingolimod, natalizumab”. *</p> <p>http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msll_20140423.pdf</p>
NICE 2014/2002	<p>Wytyczne odnoszą się do leczenia MS ogółem.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentów z SPMS interferon beta-1b (Betaferon) redukujeł częstość nawrotów i nasilenie choroby. 2. Odnotowano, iż interferon beta-1b jest obecnie najefektywniejszą kosztowo terapią.

CEM-Cat 2011 (Rio 2011) Hiszpania	<p>1.U pacjentów z SPMS jako leczenie I linii rekomendowane są: interferon beta-1b (Betaferon, Extavia) oraz interferon beta-1a (Rebif).</p> <p>2.U pacjentów bez klinicznych objawów nawrotów , ale z MRI pokazując dowody aktywności zapalnej, leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do pacjenta.</p> <p>3.Jako lek II linii leczenia ze wskazaniem w SPMS z częstymi rzutami i progresją niepełnosprawności rekomendowany jest mitoksantron.</p>
Association of British Neurologists (ABN) 2009 UK	<p>1. U pacjentów SPMS przebiegającej z rzutami interferon beta wykazuje korzystny efekt w redukcji rzutów (o około jedną trzecią w ciągu dwóch lat).</p> <p>2.U pacjentów MS przebiegającej z rzutami interferon beta i octan glatirameru wykazuje efekt w redukcji rzutów zmniejszając rozwój niepełnosprawności, choć niektóre badania nie wykazały żadnych korzyści.</p> <p>U pacjentów z SPMS z maksymalnym EDSS 6,5 i wieku od 18 lat leczenie jest rekomendowane jedynie w rzutowej postaci SPMS, gdyż rzuty są główną przyczyną wzrostu niepełnosprawności.</p> <p>3. Obecnie brak jest opcji terapeutycznych dla pacjentów z postępującym stwardnieniem rozszanym i brakiem nawrotów.</p>
Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) 2008, Europa	<p>Wytyczne ogólne skierowane są do pacjentów z MS i rekomendują leczenie z użyciem interferonów beta (brak konsensusu co do tego, który z interferonów beta powinien być wskazany jako pierwszy), octan glatirameru. Wytyczne wskazują, że obecnie brak jest przekonujących danych, które wykazałyby znaczne różnice u pacjentów leczonych interferonami w stosunku do pacjentów leczonych octanem glatirameru.</p>
American Academy of Neurology (AAN) 2002 USA	<p>1. Leczenie IFN -1b ma korzystny wpływ zarówno na wyniki kliniczne i MRI, liczbę ataków i nasilenie choroby u pacjentów z SPMS.</p> <p>2. . Leczenie octanem glatirameru zmniejsza ilość ataków (mierzonych klinicznie lub badaniem MRI), a także może spowalniać progresję choroby u pacjentów z RRMS. U pacjentów z RRMS leczenie octanem glatirameru powinno być brane pod uwagę jako leczenie I linii. Taka terapia może być również korzystna u pacjentów z postępującą postacią SM, choć brakuje badań potwierdzających tą hipotezę.</p> <p>3. Mitoksantron prawdopodobnie redukuje wskaźnik rzutów u pacjentów z rzutową postacią MS oraz może mieć korzystny efekt na progresję niepełnosprawności.</p> <p>4. Nie wykazano efektu leczenia azatiopryną na progresję niepełnosprawności.</p> <p>5.Cyklosporyna wykazuje korzystny efekt u pacjentów z progresywną postacią MS, jednakże korzyści z terapii cyklosporyną są relatywnie małe w stosunku do ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p>

* - treść wytycznych przytoczona za stanowiskiem eksperckim KK w dziedzinie neurologii (z AWA Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDACTED]	Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Na razie nie ma refundacji żaden z preparatów	mitoksantron
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Na razie nie ma takiej.	mitoksantron
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	W niektórych przypadkach stosowany jest mitoksantron, azatiopryna czy metotrexat, jednak toksyczność tych leków i brak dowodów skuteczności powodują, że stosowane są rzadko.	Mitoksantron stosowany w poprzednich latach był najtańszą metodą terapii
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Nie ma	Do chwili obecnej nie ma w Polsce opublikowanych wytycznych. W Niemczech wytyczne aktualizowane w 2014 roku zalecają mitoksantron w postaci wtórnie postępującej z rzutami na równi z interferonem beta 1b.

<p>Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wskazaniu podanym na początku formularza.</p>	<p>Postępowanie ogólnomedyczne</p>	<p>Do chwili obecnej nie ma w Polsce opublikowanych wytycznych. W Niemczech wytyczne aktualizowane w 2014 roku zalecają mitoksantron w postaci wtórnie postępującej z rzutami na równi z interferonem beta 1b.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27 obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowany ze środków publicznych w Polsce refundowane są dwa leki:

- Oxybutyninum (Driptane), należący do grupy limitowej 75.1- leki urologiczne stosowane w nietrzymaniu moczu – oksybutynina – refundacja apteczna.
- Tizanidinum (Sirdalud MR) należący do grupy limitowej 144.0- leki działające rozkurczowo na mięśnie szkieletowe – tizanidyna - refundacja apteczna.
- Methylprednisolonum (Meprelon i Solu-Medrol), należące do grupy limitowej 82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy – metyloprednizolon - refundacja apteczna.
- Prednisolonum (Encortolon) należący do grupy limitowej 82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon - refundacja apteczna.

Obecnie w Polsce [stan na: sierpień 2015 r.] realizowane są 2 programy lekowe:

- „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – interferony beta (1a, 1b) oraz octan glatirameru (postać RRMS);
- „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – fingolimod oraz natalizumab.

Programy te nie obejmują pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Obecnie na polskim rynku w leczeniu SPMS w czynnym stadium choroby przebiegającym z rzutami dostępny jest interferon beta-1b (analizowana interwencja), a w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ogółem) dostępny jest również interferon beta-1a (Rebif). W populacji pacjentów z SPMS oraz RRMS dopuszczony do obrotu jest mitoksantron, który ze względu na niedostępność na polskim rynku, może być sprowadzany do kraju w ramach importu docelowego. Ponadto, w analizowanym wskazaniu może być stosowana azatiopryna i metotreksat. Wśród leków wskazanych ogółem w leczeniu rzutowej MS przez zagraniczne wytyczne kliniczne znajduje się także octan glatirameru (MS Coalition 2014 USA, MSTCG 2008 Europa).

W analizie wnioskodawcy zaznaczono, że eksperci kliniczni potwierdzili stosowanie INFB-1b, mitoksantronu i azatiopryny w populacji pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. Jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji Wnioskodawca rozważał (interferon beta-1b), placebo (naturalny przebieg choroby), mitoksantron, interferon beta-1a (Rebif) oraz azatioprynę. Jednakże ostatecznie w analizach Wnioskodawcy, jako komparator dla Betaferonu wskazano naturalny przebieg choroby (placebo), uzasadniając to opiniami ekspertów, którzy potwierdzili, iż w populacji pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego z reguły nie stosuje się żadnego leczenia, jedynie leczenie objawowe (tzw. best supportive care) lub leczenie rzutów choroby (metyloprednizolon, prednizon). Celem uzupełnienia, w analizie klinicznej Wnioskodawca przedstawił także analizy porównawcze dla technologii, które nie zostały wybrane jako komparatory (z mitoksantronem oraz z interferonem beta-1a).

Agencja podtrzymuje swoje stanowisko dotyczące wyboru mitoksantronu jako dodatkowego komparatora dla preparatu Betaferon. Zarówno opinie ekspertów zamieszczone w materiałach wnioskodawcy, jak i stanowiska ekspertów przekazane do AOTMiT, wskazują mitoksantron jako lek stosowany w aktualnej praktyce klinicznej leczenia SPMS w Polsce. Odnaleziono ponadto niemieckie wytyczne kliniczne, rekomendujące stosowanie ww. preparatu w przedmiotowym wskazaniu na równi z interferonem beta - 1b. Należy również uznać za prawdopodobne możliwość finansowania mitoksantronu w ramach grupy JGP (A36 choroby demienilizacyjne).

wskazała ponadto na możliwość stosowania azatiopryny i metotreksatu w leczeniu SPMS. Należy zaznaczyć, że istnieje potencjalna możliwość ich finansowania przez płatnika publicznego w ramach wskazań pozarejestacyjnych, jednakże stosowanie powyższych substancji w polskiej praktyce klinicznej leczenia SPMS nie zostało potwierdzone w stanowisku Konsultanta Krajowego ds. Neurologii, a także w krajowych i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej. Dodatkowo, autorzy wytycznych AAN 2002 wydali negatywną rekomendację dla azatiopryny w SM, ze względu na nie wykazanie wpływu leczenia na progresję niepełnosprawności.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Naturalny przebieg choroby (placebo)	(...) W oparciu o wytyczne oraz opinie ekspertów obecnie brak jest adekwatnej opcji terapeutycznej dla INFB-1b w populacji polskiej pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, więc najbardziej adekwatnym komparatorem pozostaje naturalny przebieg choroby (placebo).(...) Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród czołowych ekspertów w dziedzinie neurologii w Polsce, formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analiz HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano naturalny przebieg choroby (PL).	Wybór nie jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).Wnioskodawca w ramach analizy użyteczności kosztowej oprócz porównania produktu betaferon z BSC powinien dodatkowo wykonywać porównanie z produktem mitoksantron, co odzwierciedlałoby aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania betaferon vs mitoksantron.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18 r. ż.) z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami (co najmniej 1 rzut choroby i EDSS > 1 w okresie 2 lat przed włączeniem) [^] , u których choroba rozpoczęła się od postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS)**	- Pacjenci < 18 r.ż.; - Pacjenci z RRMS, PPMS lub CIS;	Istnieją rozbieżności w definicji populacji docelowej pomiędzy uzgodnionym programem lekowym, a kryteriami włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Do uzgodnionego programu lekowego włączani pacjenci z „co najmniej jednym rzutem choroby na przestrzeni 12 mies. poprzedzających kwalifikację do programu” i EDSS 3.0-6.0 ^o . Natomiast kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy obejmowały populację pacjentów z „co najmniej 1 rzutem choroby i EDSS > 1 w okresie 2 lat przed włączeniem”. Kryteria nie zostały zawężone do populacji pacjentów z EDSS 3.0-6.0. W uwzględnionych przez wnioskodawcę badaniach włączeni pacjenci to pacjenci z EDSS 3.0 - 6.5.
Interwencja	Betaferon® (rekombinowany interferon beta-1b, 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$) podawany podskórnie co drugi dzień w postaci iniekcji*	Inna niż w kryteriach włączenia dawka; np. 160 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	Dawkowanie zgodne z ChPL Betaferon.
Komparatory	Naturalny przebieg choroby (BSC)/Placebo *	Brak grupy kontrolnej; nieadekwatna grupa kontrolna	Patrz uwagi Agencji w rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę.</i>
Punkty końcowe	1. Progresa niepełnosprawności: - czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (EDSS), - potwierdzona progresja niepełnosprawności, - czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7); - progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego; - punkty w skali EDSS; 2. Aktywność rzutowa: - ARR - roczny wskaźnik rzutów, - czas do wystąpienia pierwszego rzutu, - umiarkowane lub ciężkie rzuty, - nie wystąpienie rzutu; 3. Zmiany w obrazie MRI: - zmniejszenie/zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI, - nowe aktywne zmiany lub brak	Inne niż predefiniowane punkty końcowe, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku	Brak uwag

	zmian w obrazie MRI wzmocnionym gadolinem; 4. Odpowiedź na leczenie; 5. Jakość życia(SIP, MSQLI); 6. Bezpieczeństwo: - przerwanie badania, - przerwanie leczenia, - zgony, - ciężkie zdarzenia niepożądane, - zdarzenia niepożądane, - ocena stanu psychicznego pacjenta (w skalach BDI, MADRS), - parametry laboratoryjne i życiowe.		
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT), analizy post-hoc ^^	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku, abstrakty konferencyjne	Brak uwag
Status publikacji	-Badania opublikowane** -Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim	Dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery), publikacje typu list/komentarz	Brak uwag

*Celem ukazania pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa jako interwencji „dodatkowe” rozważano mitoksantron (12 mg/m², infuzje dożylnie) i interferon beta-1a (Rebif w dawce 44 µg podskórnie) – analiza dodatkowa Wnioskodawcy. ^^w ramach uzupełnienia danych dotyczących włączonych badań RCT dla populacji docelowej; **W przypadku braku istotnych dla analizowanej populacji docelowej danych we włączonych publikacjach, brano pod uwagę możliwość uzupełnienia wyników analizy na podstawie nieopublikowanych danych nadesłanych przez firmę zlecającą;

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline; EMBASE; The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination, strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), serwisy internetowe:

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
- NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
- CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
- rejestry badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov>.

Jako datę wyszukiwania dla analizowanej interwencji podano 23.01.2015 r., a dla interwencji „dodatkowych” od 20.02.2015 do 26.02.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Analicy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline; EMBASE; The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (betaferon) i jednostki chorobowej (SM). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 14.10.2015 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jedną dodatkową publikację, dostępną w formie abstraktu, która została opublikowana po terminie wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej Wnioskodawcy. Publikacja Kuhle, J., *A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis*. Mult.Scler 2015.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania pierwotne porównujące ocenianą interwencję z placebo (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004). Z uwagi na brak heterogeniczności metodologicznej oraz niewielkie rozbieżności kliniczne (odnośnie zaawansowania choroby w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań) postanowiono podjąć próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych prób klinicznych dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat). Należy jednak podkreślić, że ok. 30% pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz blisko 50% pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 nie stanowiło populacji pacjentów zbliżonej do wnioskowanej czyli SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

Ponadto przedstawiono także wyniki dla tzw. opcji „dodatkowych” w celu możliwości odniesienia się do aktywnej interwencji z racji, że wybranym komparatorem dla ocenianego leku (interferon beta-1b) było placebo. W ramach wyszukiwania dla opcji „dodatkowych”: mitoksantronu i interferonu beta-1a, Wnioskodawca odnalazł następujące badania: 1 pierwotne opublikowane (MIMS 2002), randomizowane badanie kliniczne z grupą równoległą (podtyp II A) i podwójnym zaślepieniem, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania mitoksantronu podawanego co 3 miesiące w postaci powolnych infuzji w dawce 12 mg/m² z PL w populacji dorosłych pacjentów z pogarszającą się postacią rzutowo-remisyjną lub wtórnie-postępującą stwardnienia rozsianego oraz 1 opublikowane (SPECTRIMS 2001) randomizowane badanie kliniczne (podtyp II A) z podwójnym zaślepieniem, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1a (Rebif) podawanego w postaci iniekcji podskórnych trzy razy w tygodniu (w dawce 44 µg) z PL w populacji dorosłych z SPMS.

Obie przeprowadzone analizy porównawcze dotyczą efektywności klinicznej:

- dla mitoksantronu vs naturalny przebieg choroby (placebo): badanie MIMS 2004 (okres obserwacji: 2 lata (skuteczność) i do 3 lat (bezpieczeństwo), oraz
- dla interferonu beta-1a (Rebif) vs naturalny przebieg choroby (placebo): badanie SPECTRIMS 2001 (okres obserwacji do 3 lat.).

Wyniki badania Europejskiego zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *European Study Group on Interferon beta-1b In Secondary Progressive MS* z 1998 roku, Polman 1995, Miller 1999, Freeman 2001, które włączono do analizy. Natomiast wyniki badania północno-amerykańskiego opublikowano w postaci pełnotekstowego artykułu *The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS* z 2004 roku oraz w przeglądzie FDA (Unger 2001) uwzględnionych w niniejszym przeglądzie. Dodatkowo odnaleziono analizy post-hoc: Kappos 2004 oraz Kappos 2001, które włączono do niniejszej analizy, gdyż zawierały dane z zakresu oceny skuteczności analizowanej interwencji w populacji pacjentów najbardziej zbliżonej do populacji pacjentów z wniosku. Różniły się jednak co do kryterium czasu wystąpienia rzutu choroby poprzedzającego kwalifikację do programu. Z uwagi na brak dostępu do innych danych odnoszących się do wyselekcjonowanej populacji docelowej, celem przedstawienia pełnego profilu skuteczności i bezpieczeństwa interferonu beta-1b postanowiono przedstawić również wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez). Należy podkreślić, że ok. 30% pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz blisko 50% pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 nie stanowiło populacji pacjentów zbliżonej do wnioskowanej czyli SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

4.1.3.1. Heterogeniczność badań

Zarówno badanie EU-SPMS 1998, jak i NA-SPMS 2004, są wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem. Metodologicznie badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004 są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia. W każdym z badań zamieszczono szczegółowy opis zastosowanej metody randomizacji. W badaniu EU-SPMS 1998 blokową procedurę randomizacji przeprowadzono w stosunku 1:1, centralnie, przypisując interwencje (INFB-1b w dawce 8 milionów IU lub placebo podawane podskórnie co drugi dzień) w blokach zawierających po 6 pacjentów. Zgodnie z protokołem badania dostęp do kodu randomizacji był ściśle ograniczony. W drugim badaniu (NA-SPMS 2004) randomizację w stosunku 1:1:1 (do grup INFB-1b w dawce 8 milionów IU, INFB-1b w dawce 5 milionów IU lub placebo wszystkie podawane podskórnie co drugi dzień) przeprowadzono podobnie w schemacie blokowym po 6 chorych (schemat randomizacji wygenerowany przy użyciu programu SAS przez Biostatistics and Data Management Group of Berlex Laboratories). Centralny proces randomizacji zapewnił ukrycie kodu alokacji pacjentów do grup. W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup (zachowana reguła ITT (intention-to-treat)). We włączonych do analizy badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) zastosowano podwójne

maskowanie próby (ang. double-blind) względem pacjenta i oceniających lekarzy, badaczy i sponsorów, co zapewnia jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta, pozwalając na uniknięcie błędów oraz kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji.

Badanie EU-SPMS 1998 zaplanowano na okres 36 miesięcy leczenia, z następującym 3 miesięcznym wolnym od leczenia okresem obserwacji (follow-up), czyli łącznie 39 miesięcy. Eksperyment przerwano wcześniej (rekomenacja Independent Advisory Committee po ocenie wyników prospektywnie zaplanowanej analizy etapowej skuteczności w momencie, gdy wszyscy pacjenci uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 2 lata; około 85% danych uwzględniono w analizie) z uwagi na wykazaną skuteczność. Trzyletnie badanie NA-SPMS 2004 również zostało przerwane wcześniej w oparciu o wyniki analizy wskazujące, że dalsza kontynuacja badania nie wpłynie na zmianę wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego (decyzja Independent Data and Safety Monitoring Board; ponad 75% pts ukończyło leczenie i około 85% danych uwzględniono w analizie). W obu eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania oraz leczenia. Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach INFB-1b vs PL zarówno w badaniu EU-SPMS 1998 (7,2% vs 8,7%), jak i w próbie NA-SPMS 2004 (13,9% vs 10,4%), i była nieco większa (ok. 1,5 raza) w próbie północno-amerykańskiej (nie przekroczyła 15% próby).

Proces wyłączenia pacjentów do ww. prób klinicznych przebiegał według podobnych kryteriów. Do obu badań włączano osoby obu płci z klinicznym rozpoznaniem lub potwierdzonym w badaniach laboratoryjnych stwardnieniem rozsianym w postaci wtórnie postępującej choroby (SPMS), u których ocena progresji choroby w skali EDSS wynosiła od 3 do 6,5 punktów. Pacjenci włączeni do obu badań mieli wcześniej postać RRMS choroby, po której odnotowano progresję (niezależną od rzutów) trwającą minimum 6 miesięcy. Do badań włączano pacjentów w wieku od 18 lat do 55 r.ż. (EU-SPMS 1998) oraz od 18 lat do 65 r.ż. (NA-SPMS 2004), wobec czego średni wiek pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 był nieco wyższy w porównaniu do badania europejskiego (ok. 47 lat vs 41 lat). W obu badaniach nieznacznie przeważała płeć żeńska (58% - 66%). Jedyną różnicą w kryteriach włączenia pacjentów do badania EU-SPMS 1998 było włączenie pacjentów, u których w ciągu ostatnich dwóch lat odnotowano: wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS lub wystąpienie ≥ 2 rzutów choroby. Natomiast do badania NA-SPMS 2004 włączeni byli jedynie pacjenci ze wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat.

Widoczne są pewne różnice dotyczące cech klinicznych w charakterystyce wyjściowej pacjentów uczestniczących w obu badaniach. Czas trwania choroby jest o ok. 1,5 roku dłuższy w eksperymencie NA-SPMS 2004, co również przekłada się na czas trwania wtórnie postępującej postaci MS, który w tym badaniu wynosi ok. 4 lata. W badaniu europejskim czas od wykazania progresywnego charakteru choroby wyniósł 3,8 lat, lecz czas od diagnozy SPMS – ok. 2,2 lata. Średnia liczba rzutów 2 lata przed włączeniem do badania była większa w badaniu EU-SPMS 1998. Natomiast brak rzutów w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania był większy w populacji pacjentów włączonej do badania NA-SPMS 2004. Ogólnie ujmując populacja pacjentów włączona do badania EU-SPMS 1998 cechowała się wcześniejszą i bardziej aktywną postacią choroby z punktu widzenia nawrotów, jednakże NA-SPMS 2004 cechowała się większą ilością zmian mierzonych skalą EDSS w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania (Tabela 12). Cała populacja ujęta w badaniach obejmowała pacjentów zarówno z rzutami, jak i bez rzutów w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania.

Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą sposobem podawania oraz dawkowaniem leków (poza niewielką różnicą w okresie miareczkowania dawki: w EU-SPMS 1998 dawka początkowa wynosiła 125 μg tj. 4 miliony IU w 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tygodnie – a więc pominięto najniższą możliwą dawkę w pierwszym tygodniu badania, natomiast w próbie NA-SPMS 2004 dawkowanie rozpoczęto od 62,5 μg tj. 2 miliony IU w 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwszy tydzień). Oceniane interwencje stosowano przez okres do 3 lat. W badaniu EU-SPMS 1998 średni czas okresu obserwacji w etapowym odcięciu (cut-off) wynosił 901 dni w grupie interferonu beta-1b oraz 892 dni w grupie placebo, natomiast w próbie NA-SPMS 2004: 998 dni dla analizowanej interwencji oraz 1003 dni dla komparatora. Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach była zbliżona. Obie próby kliniczne przeprowadzono na dużej populacji pacjentów (po ponad 300 pacjentów na grupę).

Pomimo, że ok. 30% pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz blisko 50% pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 nie stanowiło populacji pacjentów zbliżonej do wnioskowanej czyli SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami oraz kilku różnic klinicznych (np.: zaawansowanie choroby wśród pacjentów włączonych do badań) pomiędzy badaniami, autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnej heterogeniczności klinicznej, która mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników. Autorzy raportu HTA przeprowadzili metaanalizy wyników obu eksperymentów dla porównania interferonu beta-1b vs PL w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat). Ponadto autorzy raportu HTA postanowili również przedstawić dostępne wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS, gdyż stanowią one jedyne źródło danych dodatkowych skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

4.1.3.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane interwencje	Punkty końcowe
<p>EU-SPMS 1998 (II A)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering AG, Berlin</p>	<p>RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT).</p> <p>Randomizacja centralna w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: INFB-1b (vs PL, przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts) ze ściśle ograniczonym dostępem do kodu, zgodnie z protokołem badania.</p> <p>Podwójne zaślepienie (ang. double-blind) względem pacjenta i oceniających lekarzy; również badacze i sponsorzy badania byli zaślepieni odnośnie wyników przez okres trwania badania</p> <p><u>&Hipoteza:</u> Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającą wykazanie wyższości INFB-1b nad PLC w ocenie skuteczności. Wieńkość próby wyznaczono na 355 pts w jednej grupie, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, a różnica 12,5% pomiędzy grupami miała być odnotowana przy użyciu 2-stronnego testu log-rank na poziomie $\alpha=0,029$ z mocą statystyczną 80% (analiza interim); oszacowanie to uwzględniało oczekiwaną 20% utratę pacjentów z badania. Badanie przerwane wcześniej (po tym jak wszyscy pts ukończyli 2 rok badania) z uwagi na wykazaną skuteczność.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci ambulatoryjni z klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS (definiowaną jako następujący po okresie RRMS okres pogorszenia niezależny od rzutów, utrzymujący się przez co najmniej 6 m-cy); - Wiek pacjentów: od 18 - 55 r.ż.; - Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie; - Stwierdzone w wywiadzie ≥ 2 rzuty lub wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem; - Brak rzutu lub pogorszenia neurologicznego związanego z rzutem w ciągu co najmniej 30 dni przed włączeniem do badania.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> -Jakakolwiek inna postać MS (nie SPMS); -Jakakolwiek inna choroba, która mogłaby lepiej niż MS tłumaczyć objawy chorego; -Jakakolwiek inna niepełnosprawność mogąca zaburzać ocenę kliniczną i MRI; -Cięża lub karmienie piersią; -Warunki medyczne, psychiczne lub inne naruszające zdolność pacjenta do wydania pisemnej zgody do przestrzegania protokołu badania lub do ukończenia badania; -Nadużycie alkoholu lub narkotyków w ciągu 90 dni poprzedzających okres skryningowy; -Niekontrolowana klinicznie istotna choroba serca; -Klinicznie istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub szpiku kostnego; -Wcześniejsze leczenie z użyciem leków immunosupresyjnych/immunomodulujących odbywające się poza zdefiniowanym terminem -Nietolerancja paracetamolu lub niesteroidowego leczenia przeciwzapalnego;</p>	<p>INFB-1b (n 360) vs PL(n 358) INFB-1b -250 μg tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu co drugi dzień*, PL -1 ml placebo co drugi dzień** Sposób podania: wstrzyknięcia podskórne Okres leczenia: Co najmniej 2 lata (do 3 lat); Średnia: 901 dni (INFB-1b) 892 dni (PL)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u> -Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 3 miesiące.</p> <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u> -Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (używanie wózka inwalidzkiego, czas do wystąpienia niepełnosprawności wymagającej używania wózka inwalidzkiego, potwierdzona progresja, punkty EDSS); -Punkty końcowe dotyczące rzutów choroby (roczny wskaźnik rzutów (ARR), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu); -Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna objętość zmian T2, nowe aktywne zmiany); -Jakość życia (SIP, GEMS)&; -Hospitalizacje (odsetek hospitalizowanych, liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta); -Terapia sterydowa związana z MS (odsetki pacjentów leczonych); -Odpowiedź na leczenie&&; <u>Bezpieczeństwo:</u> -Zgony; -Przerwania leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia); -Przerwania badania(ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji Zdarzenia niepożądane; -Ocena stanu psychicznego pacjenta (MADRS); - Parametry laboratoryjne i życiowe</p>

		<p>-Skłonności samobójcze w wywiadzie lub myśli samobójcze na podstawie oceny MADRS</p> <p>Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn rezygnacji. Randomizacji poddano 718 pts: 360 pts do grupy INFB-1b (8 milionów IU) oraz 358 pts do grupy PL. Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio 26 pts (7,2%) z grupy INFB-1b i 31 pts z grupy PL (8,7%).</p>		
<p>NA-SPMS 2004 (II A) <u>Źródło finansowa</u> Berlex Laboratories, Montville NJ</p>	<p>RCT (podtyp II A w klasyfikacji wg wytycznych AOTMiT). Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1 do trzech grup interwencyjnych: INFB-1b (8 milionów IU) vs INFB-1b (5 milionów IU) vs PL przeprowadzona w schemacie blokowym (bloki po 6 pts). Schemat randomizacji wygenerowany przez Biostatistics and Data Management Group of Berlex Laboratories z użyciem programu SAS. Podwójne zaślepienie (ang. double-blind) względem pacjenta i oceniających lekarzy, a także badaczy i sponsorów</p> <p><u>&Hipoteza:</u> Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce superiority umożliwiającej wykazanie wyższości INFB-1b nad PL w ocenie skuteczności. Wieńkość próby wyznaczono na 300 pts w jednej grupie, przy założeniu, że 50% pts w grupie PL oraz 35% w grupach aktywnych będzie miało potwierdzoną progresję w okresie 3 lat, Oszacowanie to uwzględniało oczekiwaną 10% utratę pacjentów z badania i było realizowane przy użyciu 2-stronnego testu log-rank na poziomie $\alpha=0,05$ z mocą statystyczną 95% (7 analiz interim). Badanie przerwane wcześniej z uwagi na wykazanie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacjenci z klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzoną diagnozą SPMS trwającą przez co najmniej 2 lata; -Historia ≥ 1 rzutu w wyniku którego nastąpiła progresja choroby/pogorszenie utrzymujące się przez co najmniej 6 m-cy; -Wiek pacjentów: od 18 - 65 r.ż.; -Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS: 3,0 – 6,5 włącznie; -Stwierdzony w wywiadzie wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ punkta w przypadku pacjentów z wyjściowym EDSS 6,5 pkt) w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania; <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia systemowa z użyciem kortykosteroidów lub hormonu adrenokortykotropowego w okresie 60 dni przed wizytą skryningową; - Wcześniejsze leczenie z użyciem interferonu beta, przeciwciała monoklonalnego, kładrybiny, lub całkowitego naświetlania węzłów chłonnych; -Zastosowanie leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego, octanu glatirameru lub innego badanego leku w okresie 6 m-cy przed wizytą skryningową. 	<p>INFB-1b (n 317) vs PL(n 308) INFB-1b 250 μg tj. 8 milionów IU w 1 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień ^ PL 1 ml placebo co drugi dzień^^</p> <p>Sposób podania: wstrzyknięcia podskórne</p> <p>Okres leczenia: Do 3 lat; Średnia: 998 dni (INFB-1b), 1003 dni (PL)</p>	<p><u>Pierwszorządowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności (wzrostu o ≥ 1 punkt w skali EDSS ($\geq 0,5$ pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6 lub 6,5 pkt), która utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy. <p><u>Drugo-/trzeciorządowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Inne punkty końcowe dotyczące progresji w skali EDSS (potwierdzona progresja, punkty EDSS); -Punkty końcowe dotyczące choroby (ARR, czas do wystąpienia pierwszego rzutu, ciężkie lub umiarkowane rzuty, niewystąpienie rzutu, łagodne rzuty, liczba dni spędzonych na rzutach/pacjenta, średni czas trwania rzutu/pacjenta, liczba rzutów/pacjenta); -Punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI (roczna powierzchnia zmian T2, nowe aktywne zmiany); -Jakość życia (MSQLI); -Ocena neuropsychologiczna (Rao Brief Repeatable Battery); -ESS (Environmental Status Scale); -Hospitalizacje (liczba hospitalizacji z powodu MS/pacjenta, odsetki pacjentów na oddziale intensywnej terapii); -Terapia sterydowa związana z MS (odsetki pacjentów leczonych, liczba terapii/pacjenta); -Terapia przeciwdepresyjna <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Zgony; -Przerwanie leczenia

	braku zmiany wyn ków dla głównego punktu końcowego przy kontynuacji próby			(ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu progresji choroby); -Przerwania badania(ogółem); Ciężkie zdarzenia niepożądane; -Zdarzenia niepożądane; -Ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, odsetek nowych pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne); -Parametry laboratoryjne i życiowe
--	---------------------------------------------------------------------------	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Dawkowanie INFB-1b rozpoczęto od dawki początkowej 125 µg tj. 4 miliony IU w 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie zwiększano dawkę do 250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml przygotowanego roztworu co drugi dzień;
**Dawkowanie PL (identyczne w wyglądzie do leku) rozpoczęto od 0,5 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień przez pierwsze 2 tyg.;
^Dawkowanie INFB-1b rozpoczęto od dawki początkowej 62,5 µg tj. 2 miliony IU w 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień, a następnie zwiększano dawkę o 0,25 ml każdego tygodnia do dawki maksymalnej równej 250 µg tj. 8 milionów IU w 1ml co drugi dzień;
^^Dawkowanie PL (identyczne w wyglądzie do leku) rozpoczęto od 0,25 ml przygotowanego roztworu co drugi dzień, zwiększając co tydzień objętość o 0,25 ml do 1ml podawanego co drugi dzień;&-w oryginalnych publikacjach brak informacji o rodzaju hipotezy.

Tabela 13. Charakterystyka wejściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004

Cecha populacji/parametr	EU-SPMS 1998 (II A)		NA-SPMS 2004 (II A)		
	INFB-1b	PL	INFB-1b	PL	
Liczebność, N	360	358	317	308	
Wiek, średnia w latach (SD)	41,1 (7,2)	40,9 (7,2)	46,1 (0,45^^)	47,6 (0,46^^)	
Płeć żeńska (K), n (%)	209* (58,1)	230* (64,2)	210 (66)	185 (60)	
Czas trwania choroby, średnia w latach (SD)	12,8 (6,6)	13,4 (7,5)	14,6 (0,44^^)	14,9 (0,48^^)	
Czas od diagnozy ryzyka rzutowej postaci MS, średnia w latach (SD)	8,1 (5,6)	8,2 (6,1)	bd	bd	
Czas od wykazania dowodu na progresywny przebieg, średnia w latach (SD)	3,8 (2,7)	3,8 (3,4)	4,0 (0,19^^)@	4,1 (0,20^^)@	
Czas od diagnozy SPMS, średnia w latach (SD)	2,2 (2,4)	2,1 (2,2)	nd	nd	
Wyjściowa liczba punktów w skali EDSS, średnia (SD)	5,1 (1,1)	5,2 (1,1)	5,2 (0,06^^)	5,1 (0,07^^)	
zmiany w skali EDSS w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania	1.5 (433)****		1.8(939)		
EDSS, n (%): ≤3,5 pkt 4,0 – 5,5 pkt ≥6 pkt	67 (18,6)	47 (13,1)	bd	bd	
	140 (38,9)	142 (39,7)	bd	bd	
	153 (42,5)	169 (47,2)	bd	bd	
Brak rzutów w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania, n (%)	115 (31,9)	101 (28,2)	170 (54)	174 (56)	
Rzuty w ostatnich 2 latach przed badaniem, średnia (SE)	1,7***		0,8 (0,06)	0,8 (0,07)	
MRI, średnia (SD)	Powierzchnia zmian T2 w mm2	26,62 (21,17)#	26,62 (21,17)#	26,62 (21,17)#	26,62 (21,17)#
	Roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian	bd	bd	bd	bd
QoL (punkty w skali SIP), średnia (SD)^	Ogółem	15,9 (9,2)	16,1 (8,8)	nd	nd
	Sfera fizyczna	18,5 (11,2)	18,7 (10,9)	nd	nd
	Sfera Psychospołeczna	12,2 (11,4)	12,0 (11,4)	nd	nd

nd – nie dotyczy; bd – brak danych; *Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Dotyczy oceny 54 pts w grupie INFB-1b i 55 pts w grupie PL w badaniu NA-SPMS 2004; ***Średnia z dwóch grup podana w publikacji Kappos 2004 ^Dotyczy oceny dla 346 pts w grupie INFB-1b oraz 339 pts w grupie PL w badaniu EU-SPMS 1998 z Freeman 2001; ^SEM # TLV (całkowita objętość zmian) w cm3 z rocznej oceny 346 pts z Miller 1999; ## TLV (całkowita objętość zmian) w cm3 z rocznej oceny 344 pts z Miller 1999; @Ocena czasu trwania SPMS w latach, **** - 285 pacjentów z EU-SPMS nie miało udokumentowanych zmian w skali EDSS.

Tabela 14. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Punkt końcowy	EU-SPMS 1998		NA-SPMS 2004	
	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników	Definicja/ Sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Progresja niepełnosprawności				
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności*	Liczba dni od wizyty wyjściowej do pierwszej zaplanowanej wizyty kwartalnej, w której stwierdzono wzrost w skali EDSS o ≥ 1 punkt względem <i>baseline</i> (0,5 pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5)**; wzrost potwierdzony na kolejnej wizycie 3 m-ce później^ [^] . Ocena do 33 miesiąca (w 36 m-cu potwierdzenie). Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania)	HR (95% CI), istotność statystyczna (p)	Liczba dni od rozpoczęcia leczenia do pierwszej wizyty, w której stwierdzono wzrost w skali EDSS o ≥ 1 punkt względem wartości wyjściowej (0,5 pkt, jeśli wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5), wzrost potwierdzony na dwóch kolejnych wizytach w odstępie ≥ 6 m-cy^ [^] od pojawienia się progresji. Ocena do 3 lat. Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania)	HR (95% CI), istotność statystyczna (p)
Potwierdzona progresja niepełnosprawności	Liczba i odsetek pacjentów z potwierdzoną (po 3 m-cach^ [^]) progresją niepełnosprawności w okresie do 3 lat. Dane dla populacji ITT oraz dla subpopulacji pacjentów, którzy w okresie 2 lat przed włączeniem do badania mieli rzuty	OR (95% CI), p	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną (po 6 miesiącach^ [^]) progresję niepełnosprawności w całym okresie obserwacji do 3 lat. Dane dla populacji ITT.	OR (95% CI), p
Czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego	Czas do wystąpienia progresji w skali EDSS ≥ 7 punktów, Populacja ITT	Tablice przeżycia (prawdopodobieństwa niewystąpienia p.k.)	-	-
Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego	Liczba i odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 7 pkt w skali EDSS w analizowanym okresie obserwacji. Populacja ITT	OR (95% CI), p	-	-
Punkty w skali EDSS	Średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie do 3 lat. Populacja ITT.	MD (95% CI), p	średniej zmiana liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	MD (95% CI), p
Skala EDSS zawiera 20 stopni oceny progresji od 0 (prawidłowa) do 10 pkt (śmierć wskutek MS), z progresją co 1 pkt lub co 0,5 pkt.				
Aktywność rzutowa				
Roczny wskaźnik rzutów (ARR)	Średni roczny wskaźnik rzutów (liczba rzutów podzielona przez dni badania i pomnożona przez 365 dni) dla 3 letniego okresu obserwacji oraz dla poszczególnych lat: 1, 2, 3 rok. Populacja ITT.	MD (95% CI), p	Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem oraz dla ciężkich lub umiarkowanych rzutów dla 3 letniego okresu obserwacji. Populacja ITT.	MD (95% CI), p
	Rzut definiowany jako ostre lub subostre pojawienie się lub ponowne pojawienie się nieprawidłowości neurologicznych, bezpośrednio poprzedzonych stabilnym, poprawiającym się lub wolno pogarszającym się stanem neurologicznym przez 30 dni przed pogorszeniem, obecnym przez co najmniej 24h i występującym przy nieobecności gorączki, znanej infekcji lub równoległym odstawieniu steroidu		Rzut definiowany jako pojawienie się lub ponowne pojawienie się objawów neurologicznych, trwających co najmniej 48h i nie związanym z gorączką, infekcją czy odstawieniem terapii kortykosteroidowej.	

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	Mediana, p	Czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. Populacja ITT	Mediana, p
Niewystąpienie rzutu	Liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu w czasie trwania badania (do 3 lat). Populacja ITT	OR (95% CI), p	Liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu w czasie trwania badania (do 3 lat). Populacja ITT	OR (95% CI), p
Ciężkie lub umiarkowane rzuty	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego. Populacja ITT	OR (95% CI), p	Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego. Populacja ITT	OR (95% CI), p
Zmiany w obrazie MRI				
Zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI	Średnie bezwzględne i procentowe zmiany objętości zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych MRI w okresie obserwacji ogółem do 3 lat oraz dla każdego roku: 1,2,3. Cała populacja, nie zachowane ITT	MD (95% CI), p, mediana	Średnie bezwzględne i procentowe zmiany powierzchni zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych MRI w okresie obserwacji (do 3 lat). Cała populacja, nie zachowane ITT	mediana, p
Nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI	Średnia kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian obliczonych od wartości wyjściowych dla pacjentów z rocznym skanem MRI dla 3 roku. Odsetki pacjentów z aktywnymi zmianami i bez tych zmian dla 3 lat. Cała populacja, ITT nie zachowana. Średnia liczba nowych aktywnych zmian dla 1-6 m-cy i 19-24 m-cy w obrazie MRI wzmacnianym Gd w kohortach pacjentów z miesięcznym skanem MRI	MD (95% CI), mediana, p OR (95% CI) MD (95% CI), mediana, p	Średni roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian w okresie do 3 lat. Kohorta pacjentów z miesięcznym skanem MRI.	p
Odpowiedź na leczenie				
Odpowiedź na leczenie	Liczba i odsetek pacjentów, u których w okresie do 3 lat: - nie wystąpiła progresja ^{^^} ; -nie wystąpiły rzuty; -nie wystąpiły rzuty lub zmalał ARR o co najmniej 1 w porównaniu do 2 zeszłych lat; -nie wystąpiła progresja i rzuty; -nie wystąpiła progresja i nie wystąpiły rzuty lub zmalał ARRo co najmniej 1 w porównaniu do 2 zeszłych lat; Populacja ITT	OR (95% CI)	-	-
Jakość życia				
Sickness Impact Profile (SIP)	Liczby punktów ogółem (z wszystkich podskal) oraz osobno dla sfery fizycznej i psychospołecznej. Dodatkowo analiza w podgrupach pacjentów, u których wystąpiła lub nie potwierdzona progresja niepełnosprawności. ITT nie zachowana	MD (95% CI)	-	-
Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI)	-	-	Średnia zmiana liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych dla 3 letniego okresu obserwacji. ITT nie zachowana	MD (95% CI)

*Pierwszorzędowy punkt końcowy;

**Odnotowanie wzrostu w skali EDSS podczas zweryfikowanego przez badacza rzutu choroby nie rozważano jako ważne, z wyjątkiem wzrostu odnotowanego po 90 dniach od wystąpienia rzutu;

^Co najmniej w odstępie 70 dni;

EDSS - rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Score*) opierająca się na kombinacji systemu punktacji funkcjonowania i stopnia ruchomości pacjenta, potrzeby pomocy podczas chodzenia lub pomocy w codziennej aktywności życiowej; ^^progresja definiowana w analizie jako wzrost EDSS o 2 punkty.

4.1.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono następujące badania kliniczne porównujące INFB-1b z PL w szerszej populacji pacjentów z SPMS: *EU-SPMS 1998* oraz *NA-SPMS 2004*. Są to wieloośrodkowe, pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT) oraz podwójnym zaślepieniem. W obu włączonych badaniach: *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania interferonu beta-1b podawanego w postaci iniekcji podskórnych co drugi dzień (8 milionów IU INFB-1b) z placebo podawanym w tej samej postaci, w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS). Trzecim ramieniem terapeutycznym w badaniu *NA-SPMS 2004* była grupa otrzymująca INFB-1b w dawce 5 milionów IU, nie będąca przedmiotem niniejszej analizy. Celem badań była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa INFB-1b vs PL w 3-letnim okresie obserwacji. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad. Oba badania otrzymały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad, tj. 5 punktów.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć),
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji),
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa),
- opisu udziału sponsora,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej. Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (selection bias) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (performance bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (attrition bias) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (detection bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (reporting bias) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Populacja określona w analizie problemu decyzyjnego jest wysoce wyselekcjonowaną populacją, którą stanowią pacjenci z SPMS w początkowym stadium zaawansowania (obecna aktywność rzutowa; co najmniej 1 rzut w okresie 2 ostatnich lat) oraz z pogorszeniem ocenianym w skali EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do badania. Ponieważ niemożliwe było odnalezienie prób klinicznych oceniających leczenie interferonem beta-1b w tak wąskiej populacji pacjentów, autorzy niniejszego przeglądu systematycznego włączyli do analizy głównej badania *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*, prowadzone w nieco szerszej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez), z których możliwe było wyekstrahowanie danych dla subpopulacji – analizowanej populacji docelowej. Istotne jest, iż we włączonych próbach analizowana populacja pacjentów z rzutami stanowiła aż 70% populacji badanej w próbie europejskiej (oraz blisko 50% populacji badanej w badaniu amerykańskim).”

- „Z uwagi na brak aktualnie adekwatnego aktywnego komparatora dla analizowanej populacji pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami, oraz możliwe porównanie jedynie z naturalnym przebiegiem choroby (BSC/PL), co zostało potwierdzone przez ekspertów medycznych w dziedzinie neurologii, autorzy niniejszego raportu w celu uzupełnienia i odniesienia wyników (porównania) z aktywną interwencją przedstawili dodatkowo analizę porównawczą dla opcji „dodatkowych”: mitoksantronu oraz interferonu beta-1a. Jednak należy mieć na uwadze iż ww. analizy stanowią jedynie dodatkowe dane pomocne w celu odniesienia zwłaszcza wyników z oceny bezpieczeństwa, które dla porównania aktywnej interwencji vs PL nie oddają faktycznego profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii (grupa placebo nie generuje dodatkowych zdarzeń niepożądanych).”
- „Wśród powyższych badań jedno badanie obserwacyjne zawierało również dane odnośnie skuteczności praktycznej ocenianej interwencji (interferon beta-1b). W poszerzonej analizie skuteczności praktycznej dodatkowo uwzględniono także dane z abstraktów konferencyjnych z nieopublikowanych badań *extension EU-SPMS* dla 8 i 10-letniego okresu obserwacji.”
- „Autorzy niniejszego raportu podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników obu włączonych badań (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym zbieżnym okresie obserwacji, należy jednak mieć na uwadze niewielkie różnice kliniczne odnośnie badanych populacji pomiędzy tymi dwoma eksperymentami; w badaniu europejskim włączono pacjentów z mniejszym stopniem zaawansowania choroby (oszacowanym na podstawie czasu jej trwania, obecnej na wyjściu aktywności rzutowej) w porównaniu do badania amerykańskiego, o czym również świadczą odsetek pacjentów z rzutami włączonych do badań (70% vs blisko 50%) odpowiednio dla badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004.”
- „Powyższe rozbieżności były konsekwencją niewielkich różnic w kryteriach włączenia pacjentów do tych prób klinicznych: do badania EU-SPMS 2004 włączano pacjentów z ≥ 2 rzutami lub wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania, a do próby NA-SPMS 2004 włączano pacjentów ze wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich 2 lat przed włączeniem do badania.”
- „Niewielkie rozbieżności wystąpiły również w odniesieniu do definicji potwierdzonej progresji niepełnosprawności (wzrost punktów w skali EDSS), która w badaniu europejskim musiała się utrzymywać przez co najmniej 3 miesiące, a w badaniu amerykańskim przez co najmniej 6 miesięcy (i nie mniej niż przez 70 dni w obu badaniach).”
- „W obu badaniach reguła ITT była zachowana w ocenie wszystkich punktów końcowych dotyczących analizy bezpieczeństwa, natomiast w analizie skuteczności w ocenie wszystkich punktów poza oczywistą analizowaną subpopulacją stanowiącą populacją docelową w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego (choć istotne jest, iż przedstawiono dodatkowo wyniki dla tego punktu końcowego dla populacji ogółem spełniającej regułę ITT) oraz z wyjątkiem punktów końcowych odnośnie zmian w obrazach MRI i oceny jakości życia pacjentów.”
- „Podsumowując, stwierdzono homogeniczność metodologiczną obu badań włączonych do analizy (w obu próbach podobna metoda randomizacji, podwójne zaślepienie, zaprojektowane w metodyce superiority umożliwiające wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie punktu końcowego dotyczącego oceny progresji choroby) i niewielkie rozbieżności kliniczne (stadium zaawansowania choroby), pomimo których podjęto próbę przeprowadzenia statystycznej agregacji danych, jako zalecanej metody przedstawienia wyników.”
- „Istotne jest, iż w ramach analizowanej populacji docelowej (pacjenci z SPMS z rzutami i EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do badania) rozbieżności kliniczne dotyczące zaawansowania choroby nie miały dużego znaczenia, gdyż kryterium dotyczące występowania rzutów z góry zawęży populację do pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą, a więc w badaniu NA-SPMS 2004 wyłania tych pacjentów, którzy mieli chorobę w podobnym stopniu zaawansowania w odniesieniu do pacjentów z badania europejskiego.”
- „Dane dotyczące liczby pacjentów w analizowanej populacji docelowej zostały zaczerpnięte z nieopublikowanych danych nadesłanych przez firmę zlecającą.”
- „Z uwagi na niekompletne dane w zakresie istotności statystycznej w ocenie parametrów dotyczących rocznej oceny MRI w badaniu NA-SPMS 2004 (brak konkretnej wartości p) nie możliwe było obliczenie przedziału ufności dla różnicy średniej zmiany pomiędzy dwoma grupami.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań bezpośrednio porównujących (badania typu head-to-head) IFNB-1b z aktywnym komparatorem, tj. IFNB-1a czy mitoksantronem, co obniża wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności IFNB-1b.
- Badania włączone do przeglądu przez Wnioskodawcę zaprojektowane były na szerszą w stosunku do analizowanej populację. Do badania EU-SPMS 1998 byli włączani pacjenci, u których w ciągu ostatnich dwóch lat odnotowano: wzrost o ≥ 1 punkt w skali EDSS lub wystąpienie ≥ 2 rzutów choroby i wyjściowy poziom EDSS 3.0-6.5. Natomiast do badania NA-SPMS 2004 włączeni byli jedynie pacjenci ze wzrostem o ≥ 1 punkt w skali EDSS w ciągu ostatnich dwóch lat i wyjściowym poziomem EDSS 3.0-6.5. Ponadto do obu badań włączani byli także pacjenci z brakiem rzutów w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania. Nie możliwe było wyekstrahowanie danych dla populacji docelowej (pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami: co najmniej 1 rzut choroby oraz EDSS >1 w okresie 1 lat przed włączeniem i wyjściowym EDSS 3.0-6.0).
- Wyniki z badania EU-SPMS 1998 w stosunku do badania NA-SPMS 2004 nie są zbieżne w przypadku wielu punktów końcowych. W Europejskim badaniu w większości analizowanych punktów końcowych uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy leczonej interferonem beta-1b w porównaniu do grupy placebo, jednakże w badaniu amerykańskim NA-SPMS 2004 nie wykazano wpływu interferonu beta-1b na progresję niewydolności ruchowej, choć potwierdziło ono wpływ leczenia na zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby oraz redukcję liczby nowych aktywnych ognisk w badaniu MRI. Częściowo odmienna charakterystyka wejściowa populacji w badaniach EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, a także różnice w aktywności choroby w populacji pacjentów w analizowanych badaniach prawdopodobnie przyczyniły się do różnic wyników w efekcie IFNB-1b vs placebo w analizowanych badaniach.
- Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu EU-SPMS 1998 są przedstawione dla punktu odcięcia (*cut off*) i dotyczą okresu 893 dni (95% CI: 726; niemożliwe do oszacowania w zakresie trwania badania) dla grupy INFB-1b i 549 dni (95% CI: 463; 642) dla grupy PL (40% kwantyl). Dane w badaniu NA-SPMS 2004 dotyczą 30% kwantylu (981 dni dla grupy INFB-1b i 750 dni dla grupy PL).
- Wyniki dla większości punktów końcowych przedstawiono dla populacji ITT (z rzutami i bez rzutów). Jedynie dla takich punktów końcowych jak: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności i potwierdzona progresja niepełnosprawności udało się wyekstrahować wyniki dla populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowej.
- Badania kliniczne (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) trwały maksymalnie 3 lata, natomiast zapisy uzgodnionego programu lekowego nie ograniczają czasowo terapii interferonowej.
- Zmniejszenie progresji choroby w obu badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) mierzono w stosunkowo krótkim czasie w stosunku do całkowitego przebiegu choroby; wpływ długotrwałego leczenia na progresję choroby u pacjentów z SPMS nie jest znany.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w AKL wnioskodawcy.

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów efektywności klinicznej obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr. Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2007, gdzie wszystkie formuły do obliczania parametrów statystycznych wprowadzono w sposób ścisły zgodnie z metodyką opracowaną przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* (metaanalizy dla porównań bezpośrednich, heterogeniczność statystyczna).

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla, za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń była bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań. Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – risk ratio, relative risk; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– relative benefit), zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration. Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI

dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru number needed to treat (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – number needed to harm. Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference*; *difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzona została ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podjęta została decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wyborze metody oceny efektu interwencji. Ocena efektu została przeprowadzona w oparciu o modele efektów stałych (fixed effect) lub model efektów losowych (random effect). W przypadku metaanalizy zdarzeń rzadkich, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR była następująca:

OR obliczono metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

W ramach opcji „dodatkowych”: w celu możliwości odniesienia się do aktywnej interwencji z racji, że jedynym wybranym komparatorem dla ocenianego leku (interferon beta-1b) było placebo autorzy raportu HTA przedstawili wyniki dla mitoksantronu i interferonu beta-1a.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń.

W przedłożonej analizie klinicznej, wnioskodawca wykonał jakościową i ilościową syntezę wyników włączonych do analizy badań. Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

W analizie wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości terapii betaferonem nad obecnie refundowaną terapią, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg. kwestionariusza SIP/MSQLI pomiędzy ocenianą interwencją a placebo.

W niniejszej analizie przedstawiono jedynie punkty końcowe związane z skutecznością/brakiem skuteczności ocenianej interwencji zgodnie z uzgodnionym programem lekowym. Pozostałe punkty końcowe przedstawiono w załączniku.

Progresja niepełnosprawności

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w obu próbach klinicznych oceniano czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności. W badaniach *EU-SPMS 1998* oraz *NA-SPMS* progresja niepełnosprawności była zdefiniowana jako wzrost w skali EDSS o co najmniej 1 punkt (0,5 punktu w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5), co było potwierdzone (w odstępie co najmniej 70 dni) – w próbie *EU-SPMS 1998* na kolejnej wizycie 3 miesiące później, a w próbie *NA-SPMS 2004* na dwóch kolejnych wizytach w okresie ≥ 6 miesięcy od wystąpienia progresji.

Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności

Wyniki przedstawiono dla populacji ITT, a także dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania). Dodatkowo przedstawiono też wyniki dla szerszej w stosunku do docelowej populacji pacjentów z SPMS z rzutami. Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu *EU-SPMS 1998* są przedstawione dla punktu odcięcia (*cut off*) i dotyczą okresu 893 dni (95% CI: 726; niemożliwe do oszacowania w zakresie trwania badania) dla grupy INFB-1b i 549 dni (95% CI: 463; 642) dla grupy PL (40% kwantyl). Dane w badaniu *NA-SPMS 2004* dotyczą 30% kwantylu (981 dni dla grupy INFB-1b i 750 dni dla grupy PL).

Tabela 15. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR) w populacji ITT; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).

Badanie	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)	p	GRADE
Populacja ITT						
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	140 (38,9)	0,70 (0,56; 0,87)	0,0016 [^]	Wysoka
	PL	358	178 (49,8)			
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	101 [^] (32)	0,93 (0,71; 1,22)	0,606	Wysoka
	PL	308	105 [^] (34)			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled HR = 0,79 (95% CI = 0,66; 0,93) Z test p (theta=1)= 0,0052					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,2461 (df = 1) p = 0,1106 I ² (inconsistency) = 60,72%					

[^]wartość istotności statystycznej dla analizy dodatkowej (wymagane 2 potwierdzenia progresji choroby w skali EDSS 3 i 6 miesięcy później)

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że hazard względny wykazuje znamienność statystyczną jedynie w badaniu europejskim na korzyść analizowanej interwencji HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,87). W drugim badaniu nie wykazano znamienności statystycznej, ale po przeprowadzeniu metaanalizy wyników obu badań dla ocenianego punktu końcowego otrzymano wynik istotny statystycznie (p=0,0052) na korzyść INFB-1b: HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,93). A zatem względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 21% w porównaniu do tego ryzyka względnego w grupie pacjentów leczonych placebo.

Poniżej w tabeli zebrano obliczone przez autorów publikacji *post-hoc* (*Kappos 2004*) wartości parametrów HR dla obu badań oraz policzone w wyniku metaanalizy tych badań zarówno dla populacji ITT jak i populacji pacjentów z SPMS z rzutami oraz populacji docelowej – pacjenci z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w czasie 2 lat przed włączeniem do badania).

Tabela 16. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Populacja	HR (95% CI) [^]			(test heterogeniczności)	p (dla meta-analizy)	GRADE
	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	Metaanaliza			
ITT	0,70 (0,55; 0,88)	0,93 (0,71; 1,22)	0,79 (0,66; 0,93)	0,1123	0,0076	Wysoka
SPMS z rzutami*	0,68 (0,52; 0,90)&	0,75 (0,50; 1,12)&&	0,70 (0,56; 0,88)	0,7014	0,0024	#Wysoka
SPMS z rzutami oraz zmianą EDSS>1*	0,44 (0,26; 0,78) ^{^^}	0,60 (0,37; 0,98) ^{**}	0,53 (0,37; 0,78)	0,4131	0,0006	#Wysoka

[^]Dane zaczerpnięte z analizy *post-hoc* zaczerpnięte z publikacji Kappos 2004;

*W okresie 2 lat przed włączeniem do badania; ^{^^} (dane nadesłane przez firmę zlecającą)

** (dane nadesłane przez firmę zlecającą);

#Nie zachowana analiza ITT;

& (dane nadesłane przez firmę zlecającą);

&& (dane nadesłane przez firmę zlecającą)

Powyższe wyniki z metaanaliz przedstawionych w publikacji Kappos 2004 wskazują, iż zarówno dla populacji ITT, jak i dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami, a także SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (wyjściowo) względne ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności wykazuje znamienność statystyczną i kliniczną na korzyść ocenianej interwencji - INFB-1b (p od 0,0006 do 0,0076). Względne ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w analizowanej populacji pacjentów z rzutami oraz zmianą EDSS>1 wynosi 0,53 (95% CI: 0,37; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik dla analizowanej populacji docelowej jest znamienny klinicznie.

Potwierdzona progresja niepełnosprawności

Autorzy badań zaprezentowali liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano potwierdzoną progresję niepełnosprawności w całym okresie obserwacji do 3 lat. W obu badaniach potwierdzona progresja niepełnosprawności była zdefiniowana jako wzrost w skali EDSS o co najmniej 1 punkt (0,5 punktu w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6,0 – 6,5), co było potwierdzone (w odstępie co najmniej 70 dni) – w próbie *EU-SPMS 1998* na kolejnej wizycie 3 miesiące później, a w próbie *NA-SPMS 2004* na dwóch kolejnych wizytach w okresie ≥ 6 miesięcy od wystąpienia progresji. W badaniu europejskim odnotowano istotnie wyższe częstości wystąpienia potwierdzonej progresji u pacjentów w grupie PL (ok. 50%) w porównaniu z aktywną interwencją – INFB-1b (39%) w okresie do 3 lat. Jednak w drugim badaniu (*NA-SPMS 2004*) odsetki pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby są zbliżone w obu ramionach w podobnym okresie obserwacji. Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności wynosi 0,75 (95% CI: 0,60; 0,93), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 75% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b (p=0,0099). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [15 (95% CI: 9; 61)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Tabela 17. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Potwierdzona progresja niepełnosprawności							
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	140 (38,9)	0,75 (0,60; 0,93)	0,84 (0,73; 0,96)	15 (9; 61)	Wysoka
	PL	358	178 (49,8)				
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	101 [^] (32)				Wysoka
	PL	308	105 [^] (34)				
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,75 (95% CI = 0,60; 0,93) Z test p (theta=1)=0,0099						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,2285 (df = 1) p = 0,1355 I ² (inconsistency) = 55,13%						
GRADE	Wysoka						

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Dodatkowo w badaniu EU-SPMS 1998 autorzy przedstawili również dane dla subpopulacji pacjentów, którzy w okresie 2 lat przed włączeniem do badania mieli rzuty. W populacji SPMS z rzutami odnotowano istotnie wyższe częstości wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie PL (ok. 50%) w porównaniu do grupy INFB-1b (ok. 38%). Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,63 (95% CI: 0,44; 0,89) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności (potwierdzonej 3 miesiące później) w grupie INFB-1b stanowi 63% analogicznej szansy w grupie PL. Obliczony parametr RR wynosi 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94), a więc ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie ocenianej interwencji stanowi 77% tego ryzyka w grupie kontrolnej. Oszacowany parametr NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 36) i oznacza, że należy leczyć dodatkowo 9 pacjentów INFB-1b, zamiast PL, aby uniknąć jednego dodatkowego wystąpienia potwierdzonej progresji choroby. Wynik ten wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obliczonej różnicy.

Tabela 18. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności dla populacji pacjentów z SPMS z rzutami (w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Potwierdzona progresja niepełnosprawności							
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	245	94 (38,4)	0,63 (0,44; 0,89)	0,77 (0,63; 0,94)	9 (5; 36)	Wysoka#
	PL	257	128 (49,8)				

#nie zachowana analiza ITT

Punkty w skali EDSS

Autorzy obu badań prezentują wyniki dla średniej zmiany liczby punktów w skali EDSS względem wartości wyjściowej w okresie obserwacji do 3 lat. Średnia zmiana liczby punktów względem wartości wyjściowych zarówno w badaniu *EU-SPMS 1998*, jak i *NA-SPMS 2004* była większa w grupie placebo. Istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji odnotowano jedynie w badaniu europejskim (p=0,0299). Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian liczby punktów w skali EDSS wynosi -0,13 (95% CI: -0,24; -0,01) i jest znamienna statystycznie na korzyść INFB-1b (p=0,0268). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochrane Q = 0,0407, df=1, p=0,8401).

Tabela 19. Średnie zmiany liczby punktów w skali EDSS względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana* [pkt]	MD (95% CI) [pkt]	p	GRADE
<i>EU-SPMS 1998 (II A)</i>	INFB-1b	360	0,47	-0,13 (-0,25; -0,01)	0,0299	Wysoka
	PL	358	0,60			
<i>NA-SPMS 2004 (II A)</i>	INFB-1b	317	0,53	-0,09 (-0,46; 0,28)	0,634	Wysoka

	PL	308	0,62			
Wynik metaanalizy	Fixed effects WMD Pooled effect size WMD = -0,13 (95% CI = -0,24; -0,01) Z test p (theta=1)=0,0268					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,0407 (df = 1) p = 0,8401 I ² (inconsistency) = 0,0%					

Odpowiedź na leczenie

W analizie *post-hoc* do badania *EU-SPMS 1998 (Kappos 2001)*, która oparta była na populacji ITT i zawierała wszystkie dane dla wszystkich pacjentów (ostateczne dane badania) oceniano także odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie uwzględniająca progresję niepełnosprawności oraz rzuty choroby. Wyższe częstości odpowiedzi na leczenie (różnie definiowanej) odnotowano wśród pacjentów leczonych interferonem beta-1b w porównaniu do placebo. Obliczone ilorazy szans, które wykazały istotność statystyczną dotyczyły odpowiedzi na leczenie definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności (OR = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90)), definiowanej jako brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat (OR = 1,38 (95% CI: 1,03; 1,85)) oraz definiowanej jako brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR (OR = 1,52 (95% CI: 1,08; 2,13)). Zatem szansa wystąpienia kolejno wymienionych wyżej punktów końcowych w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,41, 1,38 oraz 1,52 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Na podstawie obliczonych dla tych punktów kocowych parametrów RB można stwierdzić, że korzyść wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie INFB-1b jest odpowiednio 1,19, 1,18 i 1,36 razy wyższa od tej korzyści w grupie komparatora.

Tabela 20. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	197 (54,7)	1,41 (1,05; 1,90)	1,19 (1,03; 1,37)	12 (7; 75)	Wysoka
	PL	358	165 (46,1)				
Odpowiedź na leczenie: brak rzutów							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	153 (42,5)	1,30 (0,96; 1,75)	-	-	Wysoka
	PL	358	130 (36,3)				
Odpowiedź na leczenie: brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	191 (53,1)	1,38 (1,03; 1,85)	1,18 (1,02; 1,37)	13 (7; 126)	Wysoka
	PL	358	161 (45,0)				
Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	85 (23,6)	1,39 (0,97; 2,00)	-	-	Wysoka
	PL	358	65 (18,2)				
Odpowiedź na leczenie: brak progresji niepełnosprawności i brak rzutów lub redukcja ARR o co najmniej 1 względem ostatnich 2 lat							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	107 (29,7)	1,52 (1,08; 2,13)	1,36 (1,06; 1,76)	13 (7; 64)	Wysoka
	PL	358	78 (21,8)				

Jakość życia

W obu włączonych badaniach analizowano jakość życia pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 3 lat. W badaniu EU-SPMS 1998 analizowany punkt końcowy oceniano przy użyciu kwestionariusza SIP (ang. *Sickness Impact Profile*) w 1 dniu oraz w 6-ciu miesięcznych odstępach czasowych, aż do ostatniej wizyty po 36 miesiącu. Natomiast w próbie klinicznej NA-SPMS 2004 jakość życia oceniano przy użyciu specyficznego narzędzia dla analizowanego schorzenia MSQLI (ang. *MS Quality of Life Inventory*) na początku badania oraz co roku, aż do jego zakończenia.

Jakość życia (SIP)

W badaniu EU-SPMS 1998 (publikacja Freeman 2001) autorzy przedstawiają wyniki dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP (ang. *Sickness Impact Profile*). Narzędzie SIP służy do indywidualnej oceny przez pacjenta wpływu postępu choroby na życie codzienne chorego (wskaźniki zachowania). Zakres punktów wahał się od 0

do 100 punktów, gdzie 0 oznaczało najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji). Wyniki przedstawiono jako liczby punktów ogółem (z wszystkich podskal) oraz osobno dla sfery fizycznej i osobno dla sfery psychospołecznej. Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę w podgrupach pacjentów, u których wystąpiła/nie wystąpiła potwierdzona progresja niepełnosprawności, definiowana jako wzrost liczby punktów o co najmniej 1 w skali EDSS (0,5 punktu w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6-6,5 punktu) potwierdzone w odstępie co najmniej 70 dni.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki odnośnie liczby punktów ogółem, dla sfery fizycznej oraz psychospołecznej dla pierwszej i ostatniej wizyty oraz zmiany liczby punktów otrzymanych w ostatniej wizycie względem wartości wyjściowych zarówno w całej populacji (niezachowana ITT) oraz w przedstawionych subpopulacjach pacjentów. Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP nie wykazują znamienności statystycznej wyników w analizowanym okresie obserwacji (3 lata).

Tabela 21. Ocena jakości życia wg SIP: średnia liczba punktów początkowa, końcowa, zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	Np	Średnia początkowa (SD) [pkt]	Nk	Średnia końcowa (SD) [pkt]	Średnia zmiana [^] SIP [95% CI]	MD (95% CI)	GRADE
Punkty SIP ogółem								
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	15,9 (9,2)	339	0,4 (8,7)	-15,50 (-16,84; -14,16)	-1,20 (-3,11; 0,71)	Wysoka
	PL	339	16,1 (8,8)	332	1,8 (9,2)	-14,30 (-15,66; -12,94)		
Punkty SIP: sfera fizyczna								
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	18,5 (11,2)	339	1,9 (11,1)	-16,60 (-18,27; -14,93)	-1,80 (-4,22; 0,62)	Wysoka
	PL	339	18,7 (10,9)	332	3,9 (12,2)	-14,80 (-16,55; -13,05)		
Punkty SIP: sfera psychospołeczna								
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	12,2 (11,4)	339	-0,8 (9,8)	-13,00 (-14,59; -11,41)	-1,40 (-3,68; 0,88)	Wysoka
	PL	339	12,0 (11,4)	332	0,4 (10,1)	-11,60 (-13,23; -9,97)		

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Wszystkie dane pochodzą z publikacji Freeman 2001

Autorzy badania europejskiego przedstawili również wyniki dla średniej zmiany liczby punktów SIP w subpopulacjach pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności oraz bez potwierdzonej progresji, które nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie SIP.

Jakość życia (MSQLI)

Autorzy NA-SPMS 2004 przedstawili ocenę jakości życia z użyciem MSQLI (ang. MS Quality of Life Inventory). MSQLI składało się z 10 kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i zawierających łącznie 138 pozycji takich jak np.: Health Status Questionnaire (SF-36) – 36 pozycji (0-100 punktów); Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) – 21 pozycji (0-84 punktów); (5 pozycji w wersji skróconej; 0-20 pkt.), MOS Pain Effects Scale (PES) 6 pozycji (6-30 pkt). Otrzymana różnica średnich zmian liczby punktów MSQLI względem wartości wyjściowych wynosi 0,25 (95% CI: -0,61; 1,11) i nie wykazuje istotności statystycznej w 3 letnim okresie obserwacji.

Tabela 22. Ocena jakości życia wg MSQLI: średnia zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	Np	Średnia zmiana MSQLI (SE)	MD (95% CI)	GRADE
NA-SPMS 2004	INFB-1b	310	0,50 (0,29)	0,25	Wysoka
	PL	304	0,25 (0,33)	(-0,61; 1,11)	

4.2.1.2. Poszerzona analiza skuteczności praktycznej

Badania extension EU-SPMS

W ramach wyszukiwania odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne *Kuhle 2004* i *Kuhle 2006* dotyczące nieopublikowanych badań typu *extension EU-SPMS*, które uwzględniały dane z zakresu skuteczności dla długiego okresu obserwacji (8 i 10 lat). Z uwagi na brak innych danych dla wydłużonego okresu obserwacji, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dane z odnalezionych abstraktów.

W badanie 8-letnie zaangażowało się 16 ośrodków (z 35 uczestniczących w badaniu EU-SPMS 1998), które zrekrutowały 340 pacjentów (47%) z 718 pacjentów uczestniczących w fazie *double-blind*. Z czego 207 pacjentów (61%) ukończyło badanie *open-label* (27 pts przerwało wcześniej, 106 pts nie uczestniczyło w tej fazie). A więc 222/340 (65%) pacjentów włączono do 8 letniego badania *extension EU-SPMS*. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu *extension* byli w podobnym wieku i mieli podobną liczbę punktów w skali EDSS na wyjściu w porównaniu do tych pacjentów nie włączonych do fazy *extension*, ale mieli mniejsze pogorszenie choroby w skali EDSS podczas 36-miesięcznej fazy pierwotnej.

W badaniu 10-letnim brało udział 15 ośrodków, w których zebrano dane z zakresu oceny progresji niepełnosprawności w skali EDSS, rzutów oraz historii leczenia dla 239 pacjentów z 325 pierwotnie zrandomizowanych w tych ośrodkach (73,5%). Wśród nich 119 pts było leczonych INFB-1b, a 120 pts podawano PL w fazie *double-blind*. Po 10 latach, 123 pts (51,5%) było wciąż leczonych, z czego 85/123 (69,1%) interferonem beta-1b. Oceny klinicznej dokonywano co 6 i 12 miesięcy. W abstraktach przedstawiono dane jedynie z zakresu skuteczności terapii interferonem beta-1b.

Skuteczność – okres obserwacji 8 lat

Spośród 222 pts 112 pts uczestniczyło w fazie *extension EU-SPMS* w okresie obserwacji do 96 miesięcy lub dłużej (56 pts vs 56 pts pierwotnie przypisanych do dwóch grup w fazie *double-blind*). W tej grupie pacjentów średnia zmiana liczby punktów w skali EDSS na końcu badania *extension* vs wartości wyjściowe była znacząco niższa w porównaniu do pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy PL (średnia zmiana wyniosła 0,42 vs 0,81; $p=0,05$). Różnica ta utrzymywała się do 96 miesiąca (średnia zmiana EDSS wynosiła 0,8 vs 1,29; $p=0,04$). W miesiącu 96 58% pts było wciąż leczonych, z czego 74% interferonem beta-1b.

Skuteczność – okres obserwacji 10 lat

Średnia zmiana EDSS z wartości wyjściowych do 120 miesiąca wyniosła $1,87 \pm 1,78$ w grupie pierwotnie zrandomizowanej do INFB-1b oraz $2,21 \pm 1,53$ w grupie pierwotnie przypisanej do placebo. A więc po 10 latach obserwowano wciąż widoczną korzyść względną odnośnie progresji ocenianej w skali EDSS u pacjentów, którzy pierwotnie przyjmowali aktywne leczenie interferonem beta-1b.

Podsumowując badania w długim okresie obserwacji, choć dane dotyczą jedynie części pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grup terapeutycznych w fazie *double-blind*, otrzymane wyniki świadczą o istotnym korzystnym wpływie analizowanej interwencji na progresję niepełnosprawności u pacjentów, którzy od początku (jak najwcześniej) rozpoczęli terapię interferonem beta-1b w odniesieniu do pacjentów, którzy rozpoczęli terapię po 36 miesiącu badania EU-SPMS.

Badanie obserwacyjne Rio 2007

Zidentyfikowano jednoośrodkowe badanie obserwacyjne: Rio 2007, w którym oceniano efektywność praktyczną produktu leczniczego Betaferon® u pacjentów z SPMS w okresie obserwacji do 7 lat.

Badanie obejmowało lata 1998-2005 i pacjentów z SPMS, którzy w tym czasie zgłosili się do kliniki i rozpoczęli terapię interferonem beta-1b. W badaniu Rio 2007 progresja niepełnosprawności była definiowana jako wzrost o co najmniej 1 punkt w skali EDSS (0,5 pkt u pacjentów z wyjściową oceną w skali EDSS >6), potwierdzony po 6 miesiącach i utrzymujący się do końca okresu obserwacji. Progresja niepełnosprawności różniła się pomiędzy subpopulacją pacjentów, u których zaobserwowano ≥ 2 rzutów w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania oraz u pacjentów z jednym rzutem lub takich, u których rzuty w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania w ogóle nie wystąpiły. U pacjentów z aktywnością rzutową IFNB-1b w mniejszym stopniu przeciwdziałała progresji choroby (84% pacjentów wykazało potwierdzoną progresję MS), w porównaniu z subpopulacją pacjentów z ≤ 1 rzutu w ciągu 2 lat przed włączeniem do badania (45% pacjentów z potwierdzoną progresją MS), co potwierdza wartość HR (1,97 (95% CI: 1,27; 3,07)) i $p=0,002$.

4.2.1.3. Zestawienie wyników dla porównań INFB-1b vs PL oraz MTX vs PL

Z uwagi na różnice odnośnie włączonych do porównań populacji (do badania *MIMS 2002* włączono dodatkowo pacjentów z pogarszającym się RRMS), a także różnice w okresie obserwacji (dla prób porównujących INFB-1b vs PL okres obserwacji wynosił do 3 lat, a dla próby, w której porównywano MTX vs PL: 2 lata w ocenie skuteczności i 3 lata w ocenie bezpieczeństwa) i duże rozbieżności w wielkości analizowanych prób klinicznych (łącznie ok. 670 na grupę w badaniach włączonych vs ok. 62 na grupę w badaniu *MIMS 2002* z czego ok. 50% dotyczyło pacjentów z SPMS) Wnioskodawca przedstawił wyniki w formie tabelarycznej. Ze względu na zidentyfikowaną przez Wnioskodawcę heterogeniczność kliniczną porównania pośredniego INFB-1b vs MTX nie zostało wykonane.

Szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności (OR) w badaniu INFB-1b/PL wynosiła 0,75 podczas gdy w badaniu MTX/PL 0,32. Szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7) w badaniu INFB-1b/PL wynosiła 0,61, natomiast w badaniu MTX/PL 0,43 lecz była statystycznie nieznamienna w stosunku do PL. ARR (roczny wskaźnik rzutów) ogółem wynosił -0,15 w badaniu INFB-1b/PL, natomiast w badaniu MTX/PL -0,67. Szansa niewystąpienia rzutu w badaniu INFB-1b/PL wynosiła 1,46, a w badaniu MTX/PL 2,33.

Tabela 23. Wyniki analizy dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu skuteczności dla porównań INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) i MTX vs PL (MIMS 2002)

Punkt końcowy		INFB-1b vs PL	MTX vs PL
Progresja niepełnosprawności			
Potwierdzona progresja niepełnosprawności (w okresie 3 miesięcy*)	N	677 vs 666	60 vs 64
	OR (95% CI)	0,75 (0,60; 0,93)	0,32 (0,11; 0,97)
	RR (95% CI)	0,84 (0,73; 0,96)	0,38 (0,15; 0,99)
	NNT (95% CI)	15 (9; 61)	8 (4; 82)
Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7)	N	360 vs 358	60 vs 64
	OR (95% CI)	0,61 (0,43; 0,89)	0,43 (0,11; 1,74)
	RR (95% CI)	0,68 (0,51; 0,91)	-
	NNT (95% CI)	13 (8; 50)	-
Punkty w skali EDSS	N	677 vs 666	60 vs 64
	WMD/MD (95% CI)	-0,13 (-0,24; -0,01)	-0,36 (-0,70; -0,02)
	p	0,0268	0,0194
Aktywność rzutowa			
ARR (roczny wskaźnik rzutów) ogółem	N	677 vs 666	60 vs 64
	WMD/MD (95% CI)	-0,15 (-0,22; -0,09)	-0,67 (-1,07; -0,27)
	p	<0,0001	0,001
Czas do wystąpienia pierwszego rzutu	N	360 vs 358	317 vs 308
	Mediana [dni]	644 vs 403	1051 vs 487
	p	0,003	0,01
Niewystąpienie rzutu	OR (95% CI)	1,46 (1,17; 1,83)	2,33 (1,13; 4,80)
	RB (95% CI)	1,18 (1,07; 1,30)	1,58 (1,06; 2,34)
	NNT (95% CI)	12 (8; 28)	5 (3; 29)
Zmiany w obrazie MRI			
Nowe zmiany w obrazie MRI	N	350 vs 345	31 vs 32
	MD (95% CI)	-5,05 (-6,48; -3,62)&	-0,67 (-1,07; -0,27)&&
	p	<0,0001	0,001
Aktywne zmiany w obrazie MRI	N	64 vs 61	34 vs 36
	WMD/MD (95% CI)	-5,53 (-8,58; -2,48)##	-1,63 (-2,91; -0,35)&&
	p	0,0008	0,0128

*W badaniu NA-SPMS 2004 progresja niepełnosprawności potwierdzona musiała być w dwóch kolejnych wizytach w odstępie czasu ≥ 6 miesięcy; **przedział ufności niemożliwy do policzenia ze względu na małą liczbę danych; #nie zachowana analiza ITT; ##dla okresu od 19-24 miesiąca względem wartości wyjściowych; ^zbyt mała liczba danych; ^^wartości podane w badaniu w miesiącach, na potrzeby analizy

pomnożone przez 30 dni; &Na podstawie średnich kumulacyjnych liczb liczonych względem wartości wyjściowych; &Na podstawie średnich zmian na skan dla okresu 24 miesięcy;

4.2.1.4. Porównania INFB-1b vs INFB-1a (analiza pośrednia przez wspólny komparator- placebo).

Wyniki analizy pośredniej dla zbieżnych punktów końcowych porównujących interferon beta-1b vs interferon beta-1a (przez placebo jako wspólny komparator) w populacji pacjentów z SPMS ogółem (z rzutami lub bez) wskazują, że w przypadku punktu końcowego: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, ARR brak jest różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 24. Wyniki analizy pośredniej; IFNB-1a vs INFB-1b (EU-SPMS 1998; NA-SPMS 2004; SPECTRIMS 2001)

Punkt końcowy	Porównywane interwencje	HR (95% CI) lub MD (95% CI) lub OR (95% CI)
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności \geq 1 pkt: ITT	INFB-1b vs INFB-1a	0,95 (0,70; 1,29)
Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności \geq 1 pkt: pacjenci z SPMS z rzutami	INFB-1b vs INFB-1a	0,92 (0,60; 1,41)
ARR	INFB-1b vs INFB-1a	0,06 (-0,05; 0,17), p=0,2891

4.2.1.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa

We włączonych 3-letnich badaniach klinicznych (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa porównywanych interwencji (INFB-1b vs PL), takie jak:

- zgony;
- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby);
- przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious* AEs);
- zdarzenia niepożądane (AEs);
- ocena stanu psychicznego pacjenta (BDI, MADRS),
- parametry laboratoryjne i życiowe.

Okres obserwacji w obu próbach klinicznych wyniósł do 3 lat: średni okres obserwacji wyniósł 901 dni w grupie INFB-1b i 892 dni w grupie PL (EU-SPMS 1998) oraz 998 dni dla grupy INFB-1b i 1003 dni dla grupy PL (NA-SPMS 2004). Podczas każdej zaplanowanej wizyty, pacjenci mieli wykonywane badania fizyczne, neurologiczne oraz podstawowe testy laboratoryjne, a także dokonywano u nich oceny występujących zdarzeń niepożądanych i leczenia towarzyszącego. Na początku i na końcu eksperymentu przeprowadzono badanie EKG. Nieplanowana wizyta zwykle występowała w przypadku podejrzenia rzutu choroby lub zdarzenia niepożądanego. Analiza bezpieczeństwa w dwóch analizowanych próbach klinicznych została przeprowadzona dla populacji zgodnej z regułą ITT (intention-to-treat), czyli populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji.

Zgony

W obu analizowanych badaniach odnotowano większą ilość zgonów w grupie pacjentów stosujących INFB-1b w porównaniu do placebo (7 vs 2).

Autorzy prób klinicznych EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 przedstawiają informacje dotyczące zgonów, które wystąpiły podczas trwania badania.

Łącznie w próbie europejskiej odnotowano 4 przypadki zgonów (3 pts w grupie INFB-1b vs 1 pt w grupie PL). Dwa zgony w grupie ocenianej interwencji były bezpośrednią związane z przerwaniem leczenia, natomiast pozostałe zgony nastąpiły u pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie z powodu braku jego skuteczności. Dodatkowo autorzy donoszą, iż 2 pts (1 pt w grupie PL i 1 pt w grupie INFB-1b) popełniło samobójstwo, 1 pt miał zawał serca oraz 1 pt – masywny zator tętnicy płucnej (55 dni po wcześniejszym przerwaniu leczenia INFB-1b).

W badaniu NA-SPMS 2004 odnotowano 5 zgonów łącznie (4 zgony w grupie INFB-1b i 1 zgon w grupie PL). W ocenie autorów badania żaden z występujących zgonów nie był związany z zastosowaną terapią.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zgonu wynosi 3,46 (95% CI: 0,72; 16,74) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,1222$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyniku.

Tabela 25. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia zgonu; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	3 (0,8)	3,46 (0,72; 16,74)	-	Wysoka
	PL	358	1 (0,3)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	4 (1,0)			
	PL	308	1 (0,32 [^])			
Wynik metaanalizy	Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 3,46 (95% CI = 0,72; 16,74) Z test p (theta=1)= 0,1222					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,0278 (df = 1) p = 0,8676 I ² (inconsistency)= 0,0%					
GRADE	Wysoka					

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Przerwanie leczenia

We włączonych próbach klinicznych (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) autorzy przedstawili dane odnoszące się do przerywania terapii przez pacjentów uczestniczących w eksperymentach ogółem, oraz przerywania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) i przerywania leczenia z powodu braku skuteczności leczenia/progresji choroby. Dane te odnoszą się do wszystkich pacjentów, którzy przegrali leczenie, w tym pacjentów, którzy ostatecznie przegrali badanie w okresie do 3 lat.

Tabela 26. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerywania leczenia: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu braku skuteczności/progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie leczenia ogółem						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	90 (25,0)	0,96 (0,75; 1,22)	-	Wysoka
	PL	358	97 (27,1)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	79 (24,92 [^])			
	PL	308	75 (24,35 [^])			
Wynik metaanalizy	Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR=0,96 (95% CI = 0,75; 1,22) Z test p (theta=1)=0,72					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,31 (df = 1) p = 0,5796 I ² (inconsistency)= 0,0%					
GRADE	Wysoka					
Przerwanie leczenia z powodu AEs*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	45 (12,5)	2,95 (1,88; 4,65)	15 (11; 25)	Wysoka
	PL	358	15 (4,2)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	30 (9,0)			
	PL	308	12 (4,0)			
Wynik metaanalizy	Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,95 (95% CI = 1,88; 4,65) Z test p (theta=1)< 0,0001					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,2563 (df = 1) p = 0,6127 I ² (inconsistency)= 0,0%					
GRADE	Wysoka ² ±					
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby						

EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	23 (6,4)	0,49 (0,33; 0,74)	0,49 (0,33; 0,74)	Wysoka
	PL	358	44 (12,3)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	15 (5,0)			
	PL	308	28 (8,0)			
Wynik metaanalizy	Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,49 (95% CI = 0,33; 0,74) Z test p (theta=1)= 0,0006					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,0021 (df = 1) p = 0,9633 I ² (inconsistency)= 0,0%					
GRADE	Wysoka					

*W badaniu EU-SPMS 1998 zawarto pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu AEs lub odchyień laboratoryjnych; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych; ²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 2,74 (95% CI = 1,79; 4,19)

Częstość przerwania leczenia ogółem była podobna w obu porównywanych grupach. Natomiast odnotowano istotnie wyższą częstość przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie INFB-1b. W grupie ocenianej interwencji można było jednak odnotować istotnie niższą częstość przerwania leczenia z powodu braku skuteczności, czy progresji choroby. Dodatkowo w obu badaniach przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy choć przerwali leczenie wcześniej ukończyli badanie. Spośród 187 pts w badaniu EU-SPMS 1998, którzy przerwali leczenie ogółem (90 pts INFB-1b vs 97 pts PL), 130 pts (64 w grupie INFB-1b i 66 pts w grupie PL) przerwało leczenie, ale ukończyło badanie (okres obserwacji zgodny z protokołem). Natomiast w próbie NA-SPMS 2004 z łącznie 154 pts (79 pts w grupie INFB-1b i 75 pts w grupie PL), 78 pts (35 pts w grupie INFB-1b i 43 pts w grupie PL) ukończyło badanie.

Obliczony w wyniku metaanalizy (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia ogółem wynosi 0,96 (95% CI: 0,75; 1,22) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,719). Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu AEs dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 2,95 (95% CI: 1,88; 4,65). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p<0,0001) na korzyść placebo. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 11; 25), co oznacza, iż lecząc 15 pacjentów INFB-1b zamiast PL w okresie do 3 lat można spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu AEs. Oszacowana wartość NNH wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy. Obliczony w wyniku metaanalizy (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) iloraz szans wystąpienia przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby wynosi 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść INFB-1b (p=0,0006). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji stanowi 49% analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Przerwanie badania

W obu włączonych badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) przedstawiono dane odnośnie przerwania badania przez pacjentów (ang. drop out) ogółem w okresie do 3 lat trwania badania. Dodatkowo w badaniu europejskim zaprezentowano przyczyny utraty pacjentów z badania między innymi tj. zdarzenia niepożądane, czy progresja choroby. Choć częstość wystąpienia przerwania badania ogółem była nieco większa w grupie PL w badaniu europejskim, i odwrotnie w badaniu NA-SPMS 2004, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwoma porównywanymi grupami dla tego punktu końcowego w okresie obserwacji do 3 lat. Podobnie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ramionami w częstości wystąpienia przerwania badania z powodu wystąpienia AEs (OR = 1,25 (95% CI: 0,33; 4,68)) oraz z powodu progresji choroby (OR = 0,49 (95% CI: 0,17; 1,45)) w okresie do 3 lat w badaniu europejskim.

Choć częstość wystąpienia przerwania badania ogółem była nieco większa w grupie PL w badaniu europejskim, i odwrotnie w badaniu NA-SPMS 2004, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwoma porównywanymi grupami dla tego punktu końcowego w okresie obserwacji do 3 lat. Podobnie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między ramionami w częstości wystąpienia przerwania badania z powodu wystąpienia AEs (OR = 1,25 (95% CI: 0,33; 4,68)) oraz z powodu progresji choroby (OR = 0,49 (95% CI: 0,17; 1,45)) w okresie do 3 lat w badaniu europejskim.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi 1,10 (95% CI: 0,77; 1,58) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,5989). Nie stwierdzono heterogeniczności otrzymanego wyniku (p=0,1565).

Tabela 27. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia przerwania badania: ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Przerwanie badania ogółem						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	26 (7,2)	1,10 (0,77; 1,58)	-	Wysoka
	PL	358	31 (8,7)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	44 (13,88 [^])			
	PL	308	32 (10,39 [^])			
Wynik metaanalizy	Fixedeffects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 1,10 (95% CI = 0,77; 1,58) Z test p (theta=1)= 0,60					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,0079 (df = 1) p = 0,1565 I ² (inconsistency)= 50,2%					
GRADE	Wysoka					
Przerwanie badania z powodu AEs						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	5 (1,4)	1,25 (0,33; 4,68)	-	Wysoka
	PL	358	4 (1,1)			
Przerwanie badania z powodu progresji choroby						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	5 (1,4)	0,49 (0,17; 1,45)	-	Wysoka
	PL	358	10 (2,8)			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Jedynie w badaniu *NA-SPMS 2004* podano informacje odnośnie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów z SPMS w okresie do 3 lat obserwacji. Autorzy tej próby klinicznej stwierdzili, iż częstość ocenianego punktu końcowego była podobna w obu ramionach terapeutycznych. Iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,96 (95% CI: 0,68; 1,37) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Na podstawie obliczonych ilorazów szans dla poszczególnych ww. ciężkich zdarzeń niepożądanych (wyniki dla grup interferonów łącznie vs PL) również nie wykazano znamienności statystycznej. Autorzy podsumowują, iż żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas trwania badania u $\geq 2\%$ całkowitej populacji nie było związane z terapią interferonem beta-1b.

Tabela 28. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 2,5\%$ pts co najmniej w jednej z grup; INFB-1b+INFB-1b (BSA-adjusted) vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N#	n (%)#	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Ogółem						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	86* (27)	0,96 (0,68; 1,37)	-	Wysoka
	PL	308	86* (28)			
Astenia/Miastenia						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	74* (11,7)	1,07 (0,70; 1,65)	-	Średnia [^]
	PL	308	34* (10,9)			
Gorączka						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	23* (3,6)	1,02 (0,49; 2,12)	-	Średnia [^]
	PL	308	11* (3,5)			
Infekcja dróg moczowych						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	16* (2,6)	0,78 (0,35; 1,73)	-	Średnia [^]
	PL	308	10* (3,3)			
Hipertonia (wzmoczone napięcie)						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	16* (2,6)	0,98 (0,41; 2,31)	-	Średnia [^]
	PL	308	8* (2,7)			
Zaburzenia chodu						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	15* (2,3)	0,91 (0,38; 2,18)	-	Średnia [^]

A)	PL	308	8* (2,5)			
Brak koordynacji						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	10* (1,6)	0,60 (0,24; 1,55)	-	Średnia [^]
	PL	308	8* (2,5)			
Zapalenie płuc						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	631 ^{^^}	16* (2,6)	1,31 (0,51; 3,38)	-	Średnia [^]
	PL	308	6* (1,9)			

[^]nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych (brak danych dla analizowanej grupy osobno);

*obliczono na podstawie dostępnych danych;

#dane zaczerpnięte z raportu FDA (*Unger 2000*);

^{^^}łączna liczba pacjentów w obu grupach interferonu beta-1b (1grupa z nieadekwatną dawką)

Zdarzenia niepożądane

W obu analizowanych badaniach oceniano częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które znacząco były związane z leczeniem interferonem beta-1b (EU-SPMS 1998) oraz, które były związane z leczeniem i występowały u $\geq 5\%$ całej populacji pacjentów (NA-SPMS 2004) podczas okresu trwania badania (do 3 lat). W badaniu europejskim nie uwzględniono wielokrotnych zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się u jednego pacjenta. Na potrzeby niniejszej analizy zdarzenia niepożądane podzielono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Zdarzenia niepożądane dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, na które składały się: objawy grypopodobne, dreszcze, gorączka, ból, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, martwica w miejscu wstrzyknięcia i ból w miejscu wstrzyknięcia. W obu włączonych badaniach częstości występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych dotyczących zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania były istotnie statystycznie większe w grupie analizowanej interwencji, w porównaniu z PL, poza bólem, gdzie nie odnotowano istotności statystycznej (OR = 1,01 (95% CI: 0,73; 1,39)).

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia objawów grypopodobnych wynosi 1,95 (95% CI: 1,23; 3,08). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 1,95 razy większa od tej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ($p=0,0042$).

Obliczony w wyniku metaanalizy (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) iloraz szans wystąpienia dreszczy wynosi 2,75 (95% CI: 2,00; 3,78) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ($p<0,0001$). A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 2,75 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej.

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy obliczony iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosi 6,70 (95% CI: 5,07; 8,86), co oznacza, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 6,7 razy większa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ($p<0,0001$).

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia stanu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia wynosi 18,18 (95% CI: 12,53; 26,39) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL ($p<0,0001$). A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 18,18 razy większa od tej szansy w grupie komparatora.

Tabela 29. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Objawy grypopodobne						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	213 (59,2)	1,95 (1,23; 3,08)	7 (4; 23)	Wysoka
	PL	358	133 (37,2)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	137 (43,2 [^])			
	PL	308	102 (33,12 [^])			
Wynik metaanalizy	Random effects model (DerSimonian-Laird) Pooled OR = 1,95 (95% CI = 1,23;3,08) Z test p (theta=1)= 0,0042					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 4,2727 (df = 1) p = 0,0387					

		I ² (inconsistency) = 76,6%				
GRADE		ŚredniaH				
Dreszcze						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	79 (21,9)	2,75 (2,00; 3,78)	8 (6; 12)	Wysoka
	PL	358	26 (7,3)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	70 (22,1 [^])			
	PL	308	36 (11,7 [^])			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,75 (95% CI = 2,00; 3,78) Z test p (theta=1)<0,0001					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,4875 (df = 1) p = 0,1148 I ² (inconsistency) = 59,8%					
GRADE		Wysoka2±				
Gorączka						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	142 (39,4)	4,31 (2,97; 6,26)	4 (4; 5)	Wysoka2€
	PL	358	47 (13,1)			
Dreszcze i gorączka						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	13 (3,6)	13,37 (1,74; 102,79)	31 (19; 76)	Wysoka2Ω
	PL	358	1 (0,3)			
Ból						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	187 (59,0 [^])	1,01 (0,73; 1,39)	-	Wysoka
	PL	308	181 (58,8 [^])			
Ból w klatce piersiowej						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	48 (15,1 [^])	2,02 (1,21; 3,37)	15 (9; 50)	Wysoka
	PL	308	25 (8,1 [^])			
Złe samopoczucie						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	20 (6,3 [^])	3,39 (1,34; 8,56)	23 (14; 79)	Wysoka2Φ
	PL	308	6 (1,9 [^])			
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	157 (43,6)	6,70 (5,07; 8,86)	3 (3; 4)	Wysoka
	PL	358	37 (10,3)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	165 (52,1 [^])			
	PL	308	43 (14,0 [^])			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 6,70 (95% CI = 5,07; 8,86) Z test p (theta=1)<0,0001					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,0001 (df = 1) p = 0,9917 I ² (inconsistency) = 0,0%					
GRADE		Wysoka2¥				
Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	180 (50,0)	18,18 (12,53; 26,39)	3 (3; 3)	Wysoka
	PL	358	15 (4,2)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	160 (50,5 [^])			
	PL	308	20 (6,5 [^])			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 18,18 (95% CI = 12,53; 26,39) Z test p (theta=1)<0,0001					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,3460 (df = 1) p = 0,2460 I ² (inconsistency) = 25,7%					
GRADE		Wysoka2£				
Martwica w miejscu wstrzyknięcia						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	17 (4,7)	36,53 (2,19; 609,82)	22 (15; 40)	Wysoka2φ

	PL	358	0 (0,0)			
Ból w miejscu wstrzyknięcia						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	65 (20,5 [^])	2,58 (1,60; 4,15)	9 (6; 17)	Wysoka2ж
	PL	308	28 (9,1 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych;

н – stwierdzona heterogeniczność 2Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 2,36 (1,79; 3,11); жRR (95% CI) = 3,94 (3,16; 4,91); £RR (95% CI) = 9,54 (6,86; 13,29); €RR (95% CI) = 3,00 (2,24; 4,04); ΩRR (95% CI) = 12,93 (1,70; 98,31); φRR (95% CI) = 34,81 (2,10; 576,61); ΦRR (95% CI) = 3,24 (1,32; 7,96); жRR (95% CI) = 2,26 (1,49; 3,41)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Istotnie częściej w grupie analizowanej interwencji niż w grupie PL odnotowano leukopenię i powiększenie węzłów chłonnych.

Obliczony na podstawie wyników badania NA-SPMS 2004 iloraz szans wystąpienia powiększenia węzłów chłonnych wynosi 2,19 (95% CI: 1,18; 4,06) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 2,19 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowana wartość uzyskanego parametru NNH [19 (95% CI: 11; 76)] nie wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku.

Tabela 30. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia leukopenii i powiększenia węzłów chłonnych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Leukopenia						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	36 (10,0)	2,96 (2,04; 4,29)	10 (8; 15)	Wysoka
	PL	358	18 (5,0)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	78 (24,6 [^])			
	PL	308	25 (8,1 [^])			
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 2,96 (95% CI = 2,04; 4,29) Z test p (theta=1)<0,0001					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 2,1346 (df = 1) p = 0,1440 I ² (inconsistency) = 53,15%					
Powiększenie węzłów chłonnych						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	34 (10,7 [^])	2,19 (1,18; 4,06)	19 (11; 76)	Wysoka2ж
	PL	308	16 (5,2 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; 2Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 2,60 (1,86; 3,62); жRR (95% CI) = 2,06 (1,16; 3,66).

Zaburzenia naczyniowe

Stwierdzono częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego w grupie ocenianej interwencji (INFB-1b). Obliczony iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosi 4,79 (95% CI: 1,36; 16,81) i wykazuje istotność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 4,79 razy większa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowany parametr NNH wynosi 33 (95% CI: 20; 119). Wysoka górna granica przedziału ufności tego parametru pozwala wnioskować o dużych odchyleniach wartości z próby od wartości z populacji, czyli braku istotności klinicznej uzyskanego wyniku.

Tabela 31. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Nadciśnienie tętnicze						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	14 (3,9)	4,79 (1,36; 16,81)	33 (20; 119)	Wysoka2±
	PL	358	3 (0,8)			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; 2Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; ±RR (95% CI) = 4,64 (1,35; 16,01);

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Stwierdzono istotnie większe częstości wystąpienia bólu mięśni, hipertonii oraz bólu głowy w grupie INFB-1b w porównaniu do PL.

Obliczone metodą Mantela-Haenszela ilorazy szans wystąpienia hipertonii oraz bólu głowy wyniosły odpowiednio: OR = 1,61 (95% CI: 1,18; 2,21) oraz OR = 1,44 (95% CI: 1,05; 1,97). A zatem szanse wystąpienia powyższych punktów końcowych w grupie ocenianej interwencji są odpowiednio 1,61 i 1,44 razy wyższe od analogicznych szans w grupie placebo. Oszacowane parametry NNH dla tych punktów końcowych wyniosły odpowiednio: 10 (95% CI: 6; 28) oraz 11 (95% CI: 6; 77) i wskazywały na odpowiednio umiarkowaną istotność kliniczną oraz jej brak.

W ocenie wystąpienia kurczu nóg oraz bezsenności obliczone ilorazy szans nie wykazywały znamienności statystycznej dla porównania INFB-1b vs PL.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu mięśni wynosi 2,30 (95% CI: 1,39; 3,79) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie INFB-1b jest 2,3 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Oszacowany parametr NNH [8 (95% CI: 6; 12)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanego wyniku. Z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność statystyczną, metaanalizę wykonano w konserwatywnym modelu efektów losowych.

Tabela 32. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu mięśni, wzmożonego napięcia, kurczu nóg i bezsenności; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Bóle mięśni						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	82 (22,8)	2,30 (1,39; 3,79)	8 (6; 12)	Wysoka
	PL	358	32 (8,9)			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	92 (29,0 [^])			
	PL	308	57 (18,5 [^])			
Wynik metaanalizy	Random effects model (DerSimonian-Laird) Pooled OR = 2,30 (95% CI = 1,39; 3,79) Z test p (theta=1) = 0,0012					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 3,0195 (df = 1) p = 0,0823 I ² (inconsistency) = 66,88%					
Hipertonia (wzmożone napięcie)						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	136 (37,8)	1,61 (1,18; 2,21)	10 (6; 28)	Wysoka
	PL	358	98 (27,4)			
Kurcze nóg						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	14 (4,4 [^])	1,54 (0,65; 3,60)	-	Wysoka
	PL	308	9 (2,9 [^])			
Bezsennaść						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	84 (26,5 [^])	1,08 (0,76; 1,55)	-	Wysoka
	PL	308	77 (25,0 [^])			
Ból głowy						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	174 (54,9 [^])	1,44 (1,05; 1,97)	11 (6; 77)	Wysoka
	PL	308	141 (45,8 [^])			

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia żołądka i jelit

Jedynie w badaniu NA-SPMS 2004 odnotowano wystąpienie bólu brzucha w okresie do 3 lat. Obliczony iloraz szans wystąpienia bólu brzucha dla porównania INFB-1b vs PL wynosi 1,16 (95% CI: 0,76; 1,77) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Tabela 33. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia bólu brzucha; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Ból brzucha						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	56 (17,7)	1,16 (0,76; 1,77)	-	Wysoka
	PL	308	48 (15,6)			

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Jedynie w badaniu europejskim (*EU-SPMS 1998*) autorzy odnotowali wystąpienie wysypki wśród pacjentów z SPMS leczonych INFB-1b vs PL w okresie do 3 lat. Obliczony iloraz szans wystąpienia wysypki wynosi 2,29 (95% CI: 1,51; 3,49) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PL. A zatem szansa wystąpienia wysypki w grupie INFB-1b jest 2,29 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie komparatora. Oszacowany parametr NNH [10 (95% CI: 7; 19)] wskazuje na istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

Tabela 34. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia wysypki; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
Wysypka						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	77 (21,4)	2,29 (1,51; 3,49)	10 (7; 19)	Wysoka ^{2±}
	PL	358	38 (10,6)			

²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, o czym świadczy wartość parametru RR; \pm RR (95% CI) = 2,02 (1,41;2,89);

Ocena stanu psychicznego pacjenta

Skala depresji Becka

Autorzy badania *NA-SPMS 2004* oceniali depresję u pacjentów w skali depresji Becka (ang. *Beck Depression Index, BDI*). obliczona wartość p dla różnicy INFB-1b vs PL w ocenie tego punktu końcowego wyniosła 0,652. Zarówno na podstawie wyniku obliczonego przez autorów niniejszej analizy, jak i przez autorów publikacji, wynik nie wykazuje znamienności statystycznej, a więc nie wykazano związku pomiędzy zastosowanym leczeniem a nową lub pogarszającą się depresją.

Skala MADRS (*The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*)

Autorzy badania *EU-SPMS 1998* oceniali kwartalnie w okresie obserwacji do 3 lat zmiany nastroju oraz ryzyko popełnienia samobójstwa u pacjentów w skali MADRS (ang. *The Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) – ocena obserwatora. Autorzy publikacji komentują, iż częstość wystąpienia nowej lub pogarszającej się depresji u pacjentów w grupie stosującej interferon beta-1b nie była zwiększona zarówno w ocenie kwartalnego monitoringu z użyciem skali MADRS, jak i w ocenie spontanicznie raportowanych zdarzeń niepożądanych. Samobójstwa lub próby samobójcze odnotowano u 5 pacjentów w grupie PL oraz u 3 pacjentów w grupie INFB-1b.

Parametry laboratoryjne i życiowe

W próbie klinicznej *EU-SPMS 1998* autorzy stwierdzili, iż podobnie jak w innych badaniach, odnotowano wyższy odsetek pacjentów leczonych INFB-1b z nieprawidłowymi wartościami enzymów wątrobowych oraz nieprawidłową liczbą białych krwinek. Wszystkie nieprawidłowości enzymów wątrobowych spontanicznie wracały do normy lub były regulowane poprzez redukcje dawki INFB-1b lub zastosowanie przerwanej terapii.

W badaniu *NA-SPMS 2004* zanotowano istotnie wyższe częstości występowania limfopenii (odchyień poziomu limfocytów 3 i 4 stopnia toksyczności) w grupie analizowanej interwencji (INFB-1b) w porównaniu do PL. W badaniu *NA-SPMS 2004* w żadnej z grup terapeutycznych nie wystąpiły odchylenia poziomu aminotransferaz (glutaminowo-szczawianowych oraz glutaminowo-pirogronowych) w surowicy 4-tego stopnia toksyczności, definiowanego jako poziom przekraczający ponad 20-krotnie górną granicę normy, wśród analizowanej populacji w 3 letnim okresie obserwacji.

Wyniki dla porównań INFB-1b vs opcje „dodatkowe”

Wnioskodawca przedstawił także wyniki analizy dla zbieżnych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa dla porównań INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004) i MTX vs PL (MIMS 2002) oraz INFB-1b vs INFB-1a (szczegółowy opis w AKL Wnioskodawcy str. 114).

Częstość przerwania leczenia ogółem, z powodu AEs bądź z powodu braku skuteczności/progresji choroby, a także przerwanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności/progresji choroby) była podobna w grupie stosującej MXT i PL. W grupie stosującej MXT nie zanotowano zgonów, ani ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy pośredniej dla porównania interferonu beta-1b vs interferonu beta-1a (przez placebo jako wspólny komparator) wskazują na brak różnic w bezpieczeństwie pomiędzy badanymi interwencjami w zakresie wszystkich punktów końcowych oprócz objawów grypopodobnych, które występowały częściej u pacjentów stosujących interferonu beta-1a.

4.2.1.6. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem rekombinowanego interferonu beta-1b (produkt Betaferon) w leczeniu dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do < 1/1 000)	Niezbędnie często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do < 1/1 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Niedokrwistość	Małopłytkowość	Mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS)	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	Reakcje anafilaktyczne	Zespół przeciekania włóscinowego w istniejącej wcześniej gammopatii monoklonalnej ²
Zaburzenia endokrynologiczne	-	Niedoczynność tarczycy	-	Nadczynność tarczycy, Zaburzenia tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Zwiększenie masy ciała, Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi	Jadłowstręt ²	-
Zaburzenia psychiczne	-	Splątanie	Próby samobójcze, niestabilność emocjonalna	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	Drgawki	-	-
Zaburzenia serca	-	Tachykardia	-	Kardiomiopatia ²	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	-	Skurcz oskrzeli ²	-

Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	-	Zapalenie trzustki	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, Zapalenie wątroby	Uszkodzenie wątroby (w tym zapalenie wątroby), Niewydolność wątroby ²	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Pokrzywka, Świąd, Łysienie	Przebarwienie skóry	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	-	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Zespół nerczycowy, stwardnienie kłębuszków nerkowych	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	Krwotok miesiączkowy	-	-	-

¹ Częstość występowania w oparciu o zbiorcze dane z badań klinicznych (bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$ niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

² Zdarzenia niepożądane pochodzące tylko z okresu po wprowadzeniu do obrotu.

³ Dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta

U osób przyjmujących rekombinowany interferon beta-1b bardzo często obserwuje się bóle stawów oraz niedoczynność tarczycy. Częste są także: niedokrwistość, zwiększenie bądź zmniejszenie masy ciała, splątanie, tachykardia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej tj.: pokrzywka, świąd, łysienie, oraz krwotok miesiączkowy. Dodatkowo w ChPL preparatu Betaferon, zwrócono uwagę, iż w wyniku stosowania produktu leczniczego może dojść do ostrych reakcji nadwrażliwości (rzadkie ale ciężkie reakcje tj.: skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny i pokrzywka), wskutek których konieczne może okazać się przerwanie stosowania produktu Betaferon i podjęcie odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w miejscu wstrzykiwania leku u pacjentów obserwowano martwicę, która w niektórych przypadkach wymagała interwencji chirurgicznej.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nieznany jest również wpływ na metabolizm innych leków produktu Betaferon, podawanego co drugi dzień w dawce 250 mikrogramów (8,0 milionów j.m.) pacjentom ze stwardnieniem rozsianym. Kortykosteroidy lub ACTH podawane do 28 dni w okresach rzutów choroby były dobrze tolerowane przez pacjentów przyjmujących Betaferon. Ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie zaleca się stosowania produktu Betaferon jednocześnie z lekami immunomodulującymi, z wyjątkiem kortykosteroidów lub ACTH. Interferony zmniejszają u ludzi i zwierząt aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu Betaferon z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym oraz z lekami metabolizowanymi głównie przez układ cytochromu P450, np. lekami przeciwpadaczkowymi. Ostrożność należy zachować również w przypadku jednoczesnego stosowania leków mających wpływ na układ krwiotwórczy. Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Komunikaty URPL

Na stronie URPL nie znaleziono żadnych nowych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Betaferon.

Komunikaty EMA

Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Betaferon, które wskazują, że najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w tym przypadku są objawy grypopodobne (gorączka, dreszcze, bóle stawów, ogólne złe samopoczucie), pocenie się, bóle głowy, bóle mięśni oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku. Zdarzenia niepożądane są typowe dla początkowego okresu leczenia, jednak z czasem stopniowo mijają. Na stronie EMA znaleziono również informacje, że produkt leczniczy Betaferon nie powinien być stosowany u osób z alergią na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub jakikolwiek inny składnik leku. Nie wolno rozpoczynać terapii produktem leczniczym Betaferon podczas ciąży. W przypadku, gdy pacjentka zajdzie w ciążę podczas terapii, powinna skonsultować

się z lekarzem. Produktu leczniczego Betaferon nie wolno stosować u osób cierpiących na depresję oraz u pacjentów, u których występują myśli samobójcze, a także u osób z niewyrównaną chorobą wątroby.

Komunikaty FDA

Według odnalezionych danych na stronie FDA najczęściej występującymi podczas terapii reakcjami niepożądanymi (występującymi z częstotliwością o co najmniej 5% większą w przypadku stosowania interwencji w porównaniu z placebo) są reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku, limfopenia, objawy grypopodobne, bóle mięśni, leukopenia, neutropenia, zwiększony poziom enzymów wątrobowych, bóle głowy, ogólne nasilenie objawów bólowych, wysypka, bezsenność, bóle brzucha i osłabienie. Dodatkowo FDA wskazuje na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania preparatu Betaferon u osób z depresją, u osób z zaburzeniami napadowymi lub chorobami serca, a także o konieczności powiadamiania pacjentek o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatu podczas ciąży. Stopniowe dostosowywanie dawki (titracja) oraz stosowanie leków przeciwbólowych podczas rozpoczęcia leczenia interferonem beta-1b może pomóc w zmniejszeniu wystąpienia objawów grypopodobnych.

Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie opublikowanych przeglądów systematycznych

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono przeglądy systematyczne: La Mantia 2012, La Mantia 2013, Filippini 2013.

W przypadku przeglądu La Mantia 2012 autorzy publikacji analizowali dwa punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa, które były analizowane dla populacji i interwencji zgodnej z założonym w niniejszej analizie PICO. Były to: wystąpienie alergii/wysypki oraz reakcje w miejscu podania leku. W przypadku alergii/wysypki, parametr RR nie wykazał istotności statystycznej: 1,57 (95% CI: 0,99; 2,48), $p=0,055$. Z kolei w przypadku reakcji w miejscu podania, wykazano bardzo silny związek między interwencją i punktem końcowym: RR: 3,84 (95% CI: 3,11; 4,74), $p<0,00001$. Parametr RR wskazuje w tym przypadku, że ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania leku w grupie eksperymentalnej jest prawie 4 razy większe od ryzyka w grupie kontrolnej.

W przeglądzie Filippini 2013 dla populacji i interwencji zgodnej z analizowaną w niniejszej AKL brano pod uwagę jeden punkt końcowy związany z bezpieczeństwem: przerwanie badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Obliczony dla tego punktu końcowego parametr OR wyniósł 0,94 (95% CI: 0,72; 1,22), nie wykazano zatem znamienności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań obserwacyjnych i nierandomizowanych

Ponadto do dodatkowej oceny bezpieczeństwa Wnioskodawca włączył także dane pochodzące z badań obserwacyjnych i nierandomizowanych: Li 2014 NCT00370071, Rio 2007, La Mantia 2006. Szczegółowy opis badań znajduje się w AKL Wnioskodawcy str.98.

4.3. Komentarz Agencji

Skuteczność kliniczna

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg. kwestionariusza SIP/MSQLI pomiędzy ocenianą interwencją a placebo.

Wnioskodawca w ramach przeszukania baz danych odnalazł 2 badania z randomizacją oraz podwójnym zaślepieniem, porównujące interferon beta-1b (INFB-1b) z placebo (PL) i przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS): *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*. Oba badania zaprojektowane były na szerszą w stosunku do analizowanej populację, jednakże możliwe było wyekstrahowanie danych dla populacji najbardziej zbliżonej do docelowej (pacjentów dorosłych z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami: co najmniej 1 rzut choroby oraz EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem) w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, potwierdzona progresja niepełnosprawności). Z uwagi na brak dostępu do innych danych odnoszących się do wyselekcjonowanej populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił wyniki dla poszerzonej populacji pacjentów z SPMS (z rzutami lub bez) oraz dostępne dane dla pacjentów z SPMS z rzutami. Należy podkreślić, że ok. 30% pacjentów w badaniu *EU-SPMS 1998* oraz blisko 50% pacjentów w badaniu *NA-SPMS 2004* nie stanowiło populacji pacjentów zbliżonej do wnioskowanej czyli SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami. W badaniach *EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004* testowano hipotezę *superiority* umożliwiającą wykazanie wyższości INFB-1b nad placebo w zakresie oceny progresji niepełnosprawności:

odsetka pacjentów z potwierdzoną progresją niepełnosprawności w 3 roku próby. Autorzy raportu HTA nie stwierdzili heterogeniczności metodologicznej i pomimo różnic pod względem klinicznym (dotyczącym zaawansowania choroby) podjęli próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników dwóch ww. badań dla wspólnych punktów końcowych ocenianych w okresie obserwacji do 3 lat (wszyscy pacjenci byli w badaniu przez co najmniej 2 lata).

W analizowanych punktach końcowych, wyniki / wnioski z odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych przeglądów systematycznych były zbieżne z wynikami / wnioskami z badań włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę w analizie klinicznej. W obu badaniach (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) dla populacji dorosłych pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami i EDSS>1 (INFB-1b vs PL) można było wyodrębnić wyniki jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego z zakresu oceny skuteczności: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności. Obliczone przez autorów badania *Kappos 2004* względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w analizowanej populacji pacjentów z rzutami oraz zmianą EDSS >1 wynosi 0,53 (95% CI: 0,37; 0,78) i oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Dla metaanaliz przeprowadzonych dla szerszej populacji pacjentów z SPMS (populacja ITT) dla punktów końcowych skuteczności dotyczących: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności, potwierdzonej progresji niepełnosprawności, liczby punktów w skali EDSS w okresie obserwacji do 3 lat uzyskano wyniki na korzyść interferonu beta-1b. Warto jednak zaznaczyć, że o ile w Europejskim badaniu w większości analizowanych punktów końcowych uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy leczonej interferonem beta-1b w porównaniu do grupy placebo, jednakże w badaniu amerykańskim NA-SPMS 2004 nie wykazano wpływu interferonu beta-1b na progresję niewydolności ruchowej, choć potwierdziło ono wpływ leczenia na zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby oraz redukcję liczby nowych aktywnych ognisk w badaniu MRI (patrz załącznik 3).Różnice wyników pomiędzy badaniami mogą wynikać z różnic w charakterystyce populacji pacjentów włączonych do badań. Pacjenci z badania *EU-SPMS 1998* byli młodszy, mieli krótszy czas trwania choroby, więcej rzutów w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania oraz więcej zmian w obrazie MRI, a więc cechowali się większą aktywnością choroby (Tabela 12).

Należy podkreślić, że pomimo uzyskania wyników istotnych statystycznie na korzyść interferonu w zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności, odpowiedzi na leczenie i częstości wystąpienia rzutów, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg. kwestionariusza SIP/MSQLI pomiędzy interferonem a placebo.

Analiza bezpieczeństwa

W obu analizowanych badaniach odnotowano większą ilość zgonów w grupie pacjentów stosujących INFB-1b w porównaniu do placebo (7 vs 2).

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji ($p=0,0006$) względem placebo uzyskano jedynie dla przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby (OR= 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74). Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania leczenia ogółem, przerwania badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana skalach BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie parametrów laboratoryjnych (poziom transaminaz glutaminowo-szczawianowych i glutaminowo-pirogronowych 3 stopnia toksyczności).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było przeprowadzenie porównawczej analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis) interferonu beta-1b (INFB-1b) z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającym najlepszą dostępną opcję terapeutyczną (BSC, ang. best supportive care) w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozlanego (SPMS, ang. secondary progressive multiple sclerosis).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA - ang. cost-utility analysis).

Populacja

Populacja docelowa zdefiniowana przez wnioskodawcę: rozpoznanie postaci wtórnie postępującej przebiegającej z rzutami u osób, u których choroba rozpoczęła się od postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego – konieczne jest udokumentowanie pierwotnej diagnozy postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego i przebiegu choroby w oparciu o kryteria diagnostyczne McDonald'a (2010), łącznie z badaniami rezonansem magnetycznym, przed i po podaniu kontrastu.

Porównywane interwencje

W analizie porównano wnioskowaną terapię interferonem beta-1b (produkt Betaferon) z naturalnym przebiegiem choroby (BSC).

Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjent (NFZ+P).

Horyzont czasowy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (do modelu włączano pacjentów w wieku 43 lat, a pacjenci pozostają w modelu maksymalnie do ukończenia 100 roku życia).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono:

- koszt interferonu beta-1b (produktu Betaferon);
- koszt leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS;
- koszty monitorowania i diagnostyki pacjentów leczonych w ramach proponowanego programu lekowego;
- koszty leczenia rzutów choroby.

Koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunomodulujących nie zostały uwzględnione w modelu.

Cena substancji czynnej interferon beta-1b (produktu Betaferon) ustalono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) uwzględniony w analizach RSS uzyskano od wnioskodawcy.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono przy użyciu modelu Markowa (długość cyklu: 1 rok – uwzględniono korektę do połowy cyklu z wyjątkiem kosztów leczenia produktu Betaferon oraz kosztów monitorowania i diagnostyki terapii). Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013. Pacjenci rozpoczynają terapię interferonem beta-1b w stanie EDSS 3,0 – 6,0. Stany zdrowia w modelu zostały wyróżnione w oparciu o Rozszerzoną Skalę Niewydolności Ruchowej Kurtzkego (Kurtzke Expanded Disability Status Scale – EDSS) wyróżniono 15 stanów: „EDSS (3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0; 9,5)” i „zgon”.

Na podstawie modelowanych w czasie wartości dla ww. parametrów sprecyzowano użyteczność i część kosztów zależnych od stanu chorego – kosztów leczenia objawowego w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej.

Oszacowanie efektów zdrowotnych (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności, roczny wskaźnik rzutów (ARR)) dla interferonu beta-1b oparto na wynikach badań EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004, natomiast dla naturalnego przebiegu choroby oparto na publikacjach Tappenden 2001 i Patzold 1982 oraz na analizach weryfikacyjnych agencji dla leku Avonex oraz Tecfidera.

Struktura modelu została opracowana w oparciu o modele wykorzystane w analizach ekonomicznych Tappenden 2001 oraz Tappenden 2006.

Podstawowe założenia modelu ekonomicznego:

1. „(...) postęp niepełnosprawności u pacjentów z SPMS jest procesem jednokierunkowym: nie jest możliwa poprawa sprawności, tj. powrót do wcześniejszego (bardziej łagodnego) stanu EDSS”.
2. „(...) maksymalny możliwy stopień wzrostu niepełnosprawności w EDSS w skali roku wynosi 4,0 (tj. u pacjenta w danym roku może nastąpić postęp niepełnosprawności o co najwyżej cztery punkty w skali EDSS)”
3. Wystąpienie rzutu choroby wiąże się z dodatkowymi kosztami leczenia oraz czasowym spadkiem użyteczności
4. „(...) modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b”
5. „(...) efekt terapeutyczny związany ze stosowaniem INFB-1b nie utrzymuje się po zakończeniu leczenia”
6. „Po zakończeniu lub rezygnacji z leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu oraz progresji choroby wzrasta do poziomu, który występuje w grupie pacjentów niestosujących terapii INFB-1b („naturalny przebieg choroby” z leczeniem objawowym).”
7. W modelu zgodnie z zapisami programu lekowego założono trzy sytuacje, w których możliwe jest przerwanie terapii INFB-1b:
 - a. „Trwałe i niezwiązane z rzutami zwiększenie stopnia niesprawności ocenianej w skali EDSS o co najmniej o 1 punkt jeśli wyjściowa punktacja w skali EDSS wynosiła do 5.5 punktu włącznie i o 0.5, jeśli wyjściowa punktacja w skali EDSS wynosiła 6 lub 6.5”
 - b. „Wystąpienie działań niepożądanych (uwzględniono wyłącznie takie działania niepożądane, które doprowadziły do rezygnacji z leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych)”
 - c. „Decyzja samego chorego lub lekarza o zaprzestaniu terapii”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 36. Dane wejściowe do modelu przekazanego przez Wnioskodawcę

Skuteczność leczenia	
Ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności dla subpopulacji pacjentów z SPMS (z rzutami i zmianą EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do badania) w zależności od stopnia zaawansowania w skali EDSS – <u>IFN -1b</u> (publikacji Kappos 2004 i Tappenden 2001)	
Stopień zaawansowania w skali EDSS	Ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności
3	0,4077
3,5	0,4077
4	0,6310
4,5	0,6310
5	0,3706
5,5	0,3706
6	0,2554
6,5	0,2554
7	0,1970
7,5	0,1970
8	0,1132
8,5	0,1132
9	0,0987
9,5	0,0987
Roczne prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami EDSS przedstawiono w AE wnioskodawcy w „Tabela 9. Przebieg choroby INFB-1b (analiza podstawowa) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b”	
Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – <u>IFN -1b</u> (EU-SPMS 1998)	
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS	Średnioroczny wskaźnik rzutów
3	0,613
3,5	0,497
4	0,382
4,5	0,374
5	0,367
5,5	0,342
6	0,317
6,5	0,278
Ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności dla subpopulacji pacjentów z SPMS (z rzutami i zmianą EDSS >1 w okresie 2 lat przed włączeniem do badania) w zależności od stopnia zaawansowania w skali EDSS – <u>naturalny przebieg choroby</u> – (na podstawie Tappenden 2001)	
Stopień zaawansowania w skali EDSS	Ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności
3	0,7692
3,5	0,7692
4	1,1905
4,5	1,1905
5	0,6993
5,5	0,6993
6	0,4819
6,5	0,4819
7	0,3717

7,5	0,3717
8	0,2137
8,5	0,2137
9	0,1862
9,5	0,1862

Roczne prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami EDSS przedstawiono w AE wnioskodawcy w „Tabela 5. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS”

Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – naturalny przebieg choroby – (na podstawie Patzold 1982)

Stopień niepełnosprawności w skali EDSS	Średnioroczny wskaźnik rzutów
3	0,875
3,5	0,710
4	0,545
4,5	0,535
5	0,524
5,5	0,489
6	0,453
6,5	0,397
7	0,340
7,5	0,340
8	0,340
8,5	0,340
9	0,340
9,5	0,340

Prawdopodobieństwo roczne rezygnacji z terapii interferonem beta-1b z powodu wystąpienia działań niepożądanych (na podstawie badania EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004)	3,84%
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

Prawdopodobieństwo roczne rezygnacji z terapii interferonem beta-1b z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta (na podstawie badania EU-SPMS 1998)	0,75%
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z SPMS (na podstawie Pokorski 1997, GUS 2013) został przedstawiony w AE wnioskodawcy w „Tabela 20. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z SPMS w zależności od wieku chorego oraz stopnia sprawności ocenianego w skali EDSS”

Compliance (na podstawie Fernandez 2012)	95%
------------------------------------------	-----

Koszty leczenia NFZ / NFZ+ pacjent [PLN]

Cena hurtowa brutto Betaferon, (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml) – bez RSS	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Cena hurtowa brutto Betaferon, (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml) – z RSS	
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Roczny koszt stosowania Betaferon bez RSS przy compliance 95% i liczbie zużytych opakowań 12,17 (analiza podstawowa) przy compliance 100% i liczbie zużytych opakowań 12,17 (analiza wrażliwości)	
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Roczny koszt stosowania Betaferon z RSS przy compliance 95% i liczbie zużytych opakowań 12,17 (analiza podstawowa) przy compliance 100% i liczbie zużytych opakowań 12,17 (analiza wrażliwości)	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	1 248
-------------------------------------------------------	-------

Koszt leczenia rzutów choroby (Jednorodnych Grup Pacjentów grupą A36)	3 640
-----------------------------------------------------------------------	-------

Koszt leczenia objawowego (BSC) w zależności od stanu chorego ocenianego w skali EDSS (na podstawie publikacji Szmurło 2014 i analiz ekonomiczna Avonex)

Stopień niepełnosprawności w skali EDSS	Koszt leczenia objawowego (BSC)
3,0 – 3,5	3 201/ 11 914
4,0 – 4,5	4 231/ 13 679
5,0 – 5,5	3 400/ 13 582
6,0 – 6,5	6 191/ 17 108
7,0 – 7,5	17 033/ 28 685
8,0 – 8,5	24 045/ 36 432
9,0 – 9,5	31 794/ 44 916

Współczynniki demograficzne	
Rozkład pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (na podstawie opinii eksperta), zakresy punktacji EDSS:	
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS	Rozkład pacjentów
3,0	9,09%
3,5	9,09%
4	9,09%
4,5	18,18%
5	18,18%
5,5	18,18%
6	18,18%
6,5	18,18%
Odsetek mężczyzn/ kobiet (na podstawie badań populacyjnych Kułakowska 2010 oraz Łobińska 2004)	
	31%
wiek (średnia z badań EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004 i Kułakowska 2010)	
	43
Przyjęte wartości użyteczności	
Wartość użyteczności w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS (na podstawie publikacji Orme 2007 i Dworakowska 2014) skorygowana o średnioroczny wskaźnik rzutów, zakresy punktacji EDSS:	
Stopień niepełnosprawności w skali EDSS	Wartość użyteczności INFB-1b/ BSC
3	0,645/0,643
3,5	0,612/0,610
4	0,578/0,577
4,5	0,538/0,536
5	0,497/0,496
5,5	0,453/0,452
6	0,409/0,408
6,5	-/0,408
7	-/0,352
7,5	-/0,297
8	-/0,044
8,5	-/0,131
9	-/0,217
9,5	-/0,597

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

„Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badań randomizowanych oceniających wpływ interferonu beta-1b na progresję choroby i częstość rzutów wśród pacjentów z czynną postacią SPMS. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników”.

„Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest niezmiennosc skuteczności leku w czasie (tzn. przyjęto, że skuteczność interferonu beta-1b jest stała w czasie). Bazując na danych z badań włączonych do analizy klinicznej Lipińska 2015 można wywnioskować, iż w zakresie ograniczenia progresji ocenianej w skali EDSS efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym. Praca Kuhle 2006 przedstawia wyniki 10-letniej obserwacji grupy pacjentów z badania EU-SPMS: autorzy rozważanego opracowania stwierdzają, iż po 10 latach obserwacji przewaga w zakresie ograniczenia progresji w grupie pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do leczenia aktywnego (INFB-1b) względem pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do grupy placebo pozostaje nadal zauważalna. Ponadto zapisy proponowanego programu lekowego uniemożliwiają kontynuację terapii INFB-1b u pacjentów u których w danym roku nastąpiła wyraźna progresja oceniana w skali EDSS, stąd z dużym prawdopodobieństwem grupa pacjentów kontynuująca leczenie INFB-1b uzyska najlepszy z możliwych efekt terapeutyczny”.

„Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub odmowy kontynuacji terapii nie zależy od stanu zdrowia pacjenta”.

„Analogicznie, jak w analizach Tran 2013 oraz Tappenden 2006, w celu modelowania progresji choroby ocenianej w skali EDSS posłużono się danymi z bazy London Ontario zamieszczonymi w pracy Tappenden 2001. Pomimo braku adekwatnych danych dla populacji polskich pacjentów z SPMS oparcie się na wspomnianej pracy stanowi główny atut rozważanego modelu (dane z bazy London Ontario są bardzo często wykorzystywane w analizach CUA dotyczących stwardnienia rozsianego)”.

„Koszt leczenia rzutu oparto o wycenę grupy JGP A36 „Choroby demienilizacyjne”. Nie uwzględniono potencjalnie wyższych kosztów związanych z dłuższą trwającą hospitalizacją”.

„W celu oszacowania kosztów leczenia objawowego w zależności od stanu sprawności pacjenta ocenianej w skali EDSS posłużono się najbardziej aktualnymi analizami kosztów leczenia MS w Polsce. Koszty zostały oszacowane na podstawie grupy czeskich pacjentów z MS, jednakże można przypuszczać, iż różnice w zakresie organizacji systemów opieki zdrowotnej w Polsce oraz Czechach nie wpływają w sposób wyraźny na dokładność oszacowań. Wydaje się wręcz wysoce prawdopodobne, iż ze względu na znacznie większy wskaźnik hospitalizacji i wizyt lekarskich w Polsce w porównaniu z Czechami oszacowane koszty na podstawie danych czeskich mogą w sposób zauważalny zaniżyć rzeczywiste koszty w leczeniu MS w Polsce (w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant zakładający ponad 20% wzrost w zakresie kosztów leczenia objawowego)”.

„Podobnie jak autorzy opracowania Tran 2013, w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b. Bazując na wynikach pracy Orme 2007 wpływ na wartość użyteczności ma w głównej mierze stopień niepełnosprawności chorego (oceniany w skali EDSS), postać choroby (pacjenci z SPMS mają nieznacznie niższy wskaźnik użyteczności) oraz wystąpienie rzutu choroby. Nie wykazano wpływu stosowania leczenia immunomodulującego (m.in. interferonem beta-1b) na obniżenie wartości użyteczności. Dodatkowo zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 większość działań niepożądanych wystąpiła w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii (w kolejnych miesiącach leczenia częstość występowanie działań niepożądanych stopniowo zmniejszała się). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego możliwe jest włączenie do programu pacjentów dotychczas leczonych w ramach istniejących programów lekowych dla pacjentów z RRMS, u których nastąpiło przejście z fazy RRMS do fazy SPMS. Na podstawie opinii ekspertów medycznych wśród wszystkich chorych włączonych do nowego programu prawdopodobnie nawet do 50% mogą stanowić pacjenci dotychczas leczeni w ramach istniejących programów lekowych (dla RRMS). W związku z powyższym grupa pacjentów, którzy kontynuują terapię immunologiczną rozpoczętą w ramach programu dla RRMS nie powinna odczuwać zauważalnego obniżenia jakości życia związanego z terapią INFB-1b. Ponadto w ramach dodatkowych kalkulacji możliwych do przeprowadzenia w modelu CUA uwzględnienie spadku użyteczności na poziomie 0,05 u 30% pacjentów leczonych INFB-1b (bazując na danych przedstawionych w pracy Tappenden 2001) w każdym roku prowadzonej terapii (w pracy Prosser 2004 spadek użyteczności dotyczył tylko pierwszych 6 miesięcy terapii), nie zmienia wniosków niniejszej analizy (interferon beta-1b jest strategią efektywną kosztowo)”.

„Zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 jednym z głównych powodów rezygnacji z kontynuacji terapii interferonem beta-1b był brak skuteczności prowadzonego leczenia, stąd wydaje się wysoce prawdopodobne przeszacowanie kosztów terapii INFB-1b oraz kosztów monitorowania i diagnostyki uwzględnionych w ramach analizy podstawowej. W analizie wrażliwości sprawdzono wpływ uwzględnienia korekty połowy cyklu na wyniki: efektem zastosowania korekty jest zauważalne ograniczenie kosztów po stronie interwencji”.

„Ponadto w ramach analizy podstawowej rozpatrzono współczynnik *compliance* na poziomie 95% wskazujący na praktycznie pełne stosowanie się do zaleceń lekarskich (zmniejszone przyjęcie dawek leków mogło wynikać głównie z zapomnienia ze strony pacjenta bądź też konieczności tymczasowego odstawienia leku zgodnie ze wskazaniami lekarskimi). W praktyce może się okazać, iż tylko pacjenci odnoszący korzyści (tj. u których maksymalny stopień progresji w danym roku leczenia wyniósł 0,5 punktu w skali EDSS) przyjmują niemal wszystkie przewidziane dawki leku (95%). Natomiast z dużym prawdopodobieństwem część chorych, u których w danym roku wystąpiła wyraźna progresja (uniemożliwiająca przedłużenie leczenia INFB-1b o kolejny rok; bądź też poważne działania niepożądane może zdecydować się na czasowe albo stałe odstawienie leku, wówczas stopień zużycia INFB-1b w danym roku w tej grupie pacjentów może być bardzo niski. Wykorzystany w ramach analizy wrażliwości współczynnik *compliance* na poziomie 86% wydaje się być wiarygodnym wskaźnikiem obrazującym stopień średniego zużycia leku na pacjenta (tzn. pacjenci odnoszący korzyść z terapii przyjmują praktycznie wszystkie dawki leku, natomiast pacjenci z wyraźną progresją w trakcie danego roku leczenia stopniowo rezygnują z przyjmowania leku, tym samym zmniejszają stopień: *średniego zużycia leku w danym roku / pacjenta*). Na podstawie powyższych informacji konserwatywne przyjęcie w analizie

podstawowej współczynnika *compliance* na poziomie 95% potencjalnie przeszacowuje koszty ponoszone na zakup produktu Betaferon® (tym samym przeszacowuje koszty po stronie komparatora)”.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej dla porównania INFB-1b z BSC w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. W nawiasie przedstawiono w wyniki z RSS.

Parametr	INFB-1b	BSC
Koszt leczenia [PLN]	389 871,49	223 919,86
Koszt inkrementalny [PLN]	165 951,63	
Efekt [QALY]	3,3747	2,1367
Efekt inkrementalny [QALY]	1,2381	
ICUR [PLN/QALY]	134 041,47	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie INFB-1b w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania INFB-1b vs BSC wyniósł 134 041,47 () PLN/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS. Wartość nieuwzględniająca RSS znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej dla porównania INFB-1b z BSC w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). W nawiasie przedstawiono w wyniki z RSS.

Parametr	INFB-1b	BSC
Koszt leczenia [PLN]	543 210,29	378 422,44
Koszt inkrementalny [PLN]	164 787,85	
Efekt [QALY]	3,3747	2,1367
Efekt inkrementalny [QALY]	1,2381	
ICUR [PLN/QALY]	133 101,47	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie INFB-1b w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania INFB-1b vs BSC wyniósł 133 101,47 () PLN/QALY odpowiednio w wariacie bez RSS i z RSS. Wartość nieuwzględniająca RSS znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy

wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted] PLN (w zależności od perspektywy analizy ekonomicznej). Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (bez RSS) oraz jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (z RSS).

Według wnioskodawcy: „zgodnie z definicją technologii medycznej w rozumieniu ustawy o świadczeniach oraz na podstawie powyższych informacji nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego”

W związku z uwagami zawartymi w rozdziale „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” (dotyczącymi wskazania mitoksantronu jako technologii alternatywnej dla betaferonu u chorych z SPMS) oraz brakiem badań randomizowanych dowodzących wyższości betaferonu nad mitoksantronem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. W analizie testowano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- 1) kosztu leczenia objawowego - EDSS - spadek o 20%;
- 2) kosztu leczenia objawowego - EDSS - wzrost o 20%;
- 3) progresji choroby wśród chorych poddanych terapii INFB-1b - minimalny HR;
- 4) progresji choroby wśród chorych poddanych terapii INFB-1b - maksymalny HR;
- 5) średniorocznego wskaźnika rzutów w grupie leczonych INFB-1b - RR = 0,57;
- 6) wartości użyteczności na podstawie badania Orme 2007;
- 7) spadku użyteczności związanego z rzutem choroby w oparciu o pracę Orme 2007 oraz badanie NA-SPMS
- 8) braku różnic w zakresie wartości użyteczności dla danego EDSS pomiędzy INFB-1b, a BSC (brak wpływu wystąpienia rzutu choroby na obniżenie wartości użyteczności);
- 9) średniego wieku chorego rozpoczynającego terapię w ramach programu na poziomie 41 lat;
- 10) średniego wieku chorego rozpoczynającego terapię w ramach programu na poziomie 47 lat;
- 11) odsetka kobiet w populacji docelowej chorych z SPMS na poziomie 58,1%;
- 12) rozkładu pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie NA-SPMS (grupa placebo);
- 13) rozkładu pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie NA-SPMS (grupa INFB-1b);
- 14) rozkładu pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie Kułakowska 2010;
- 15) compliance na poziomie 86%;
- 16) compliance na poziomie 100%;
- 17) Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii INFB-1b z powodu zdarzeń niepożądanych na poziomie 0,00%
- 18) Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta na poziomie 0,00%
- 19) korekty połowy cyklu uwzględniona dla kosztów interferonu-beta-1b oraz kosztów monitorowania terapii;
- 20) stopy dyskontowej: koszty 5%, efekty 5%;
- 21) stopy dyskontowej: koszty 5%, efekty 0%;
- 22) stopy dyskontowej: koszty 0%, efekty 0%;
- 23) horyzontu czasowego analizy: 10 lat;
- 24) uwzględnienia perspektywy społecznej;

Wyniki analizy wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości przeprowadzona z wykorzystaniem ceny uwzględniającej RSS wykazała, że przy założeniach prawie wszystkich scenariuszy, terapia INFB-1b w porównaniu do terapii objawowej (BSC) jest interwencją opłacalną. W przypadku uwzględnienia maksymalnej wartości HR dla progresji choroby oraz przyjęcia 10 letniego horyzontu czasowego analizy współczynnik ICUR wyniósł ponad 200 000 PLN/QALY (interwencja nieopłacalna ICUR>3xPKB per capita).

¹ 119 577 PLN/QALY

Dodatkowo NIE PRZEPROWADZONO PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI. Przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości pozwoliłoby oszacować prawdopodobieństwo koszt-efektywności. Zgodnie z wytycznymi AOTM (Rozdział „Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników”) zalecane jest przeprowadzenie przynajmniej prostej analizy wrażliwości jedno- i wielokierunkowej, natomiast podmiot odpowiedzialny przedstawił jedynie jednokierunkową analizę wrażliwości.

Uwagi

Jednym z kluczowych założeń przyjętym w analizach ocenianych przez NICE (NICE technology appraisal guidance 254, NICE technology appraisal guidance 320, NICE technology appraisal guidance 303, NICE technology appraisal guidance 312) było uwzględnienie spadku skuteczności klinicznej interferonu w trakcie leczenia. Należy stwierdzić, że powyższe założenie powinno być uwzględnione w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym albo przynajmniej przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Patrz Rozdział „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

Ustalenie kosztów leczenia objawowego na podstawie publikacji (Szmurło 2014) przeliczającej koszty leczenia SPMS z perspektywy czeskiego płatnika na koszty wyrażone w PLN, ogranicza wiarygodność uzyskanych kosztów w analizie. Sami autorzy publikacji Szmurło 2014 podkreślają, że pomimo kilku podobieństw pomiędzy systemami opieki medycznej Polski i Czech, występują też znaczące różnice w systemach finansowania świadczeń medycznych, które mogą wpływać na praktykę kliniczną i zużycie zasobów.

Należy pokreślić, że wykorzystanie tej publikacji było wskazywane jako ograniczenie analizy ekonomicznej dla preparatu Avonex i Mitoxantron Ebewe odpowiednio w AWA: Nr: AOTM-OT-4351-4/2014 i Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015. Wnioskodawca testował parametr w analizie wrażliwości i nie wpłynął on na zmianę wnioskowania, jednak przez arbitralne ustalenie zakresu zmienności (+/- 20%) dla kosztu BSC, w ocenie analityków nie zmniejszyło to niepewności uzyskanego wyniku.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Wykorzystany w modelu kluczowy parametr: czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności został oszacowany w populacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 w czasie 2 lat przed włączeniem do badania, czyli dla populacji niezgodnej z zaakceptowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego. Patrz Rozdział „4.1.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” -> Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca porównał terapię interferonem beta-1b (Betaferon) z naturalnym przebiegiem choroby (BSC). Agencja podtrzymuje swoje stanowisko dotyczące wyboru mitoksantronu jako dodatkowego komparatora dla preparatu Betaferon. Zarówno opinie ekspertów zamieszczone w materiałach wnioskodawcy, jak i stanowiska ekspertów przekazane do AOTMiT, wskazują mitoksantron jako lek stosowany w aktualnej praktyce klinicznej leczenia SPMS w Polsce. Patrz Rozdział „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Brak.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywę płatnika i pacjenta, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę społeczną (ze względu na brak szczegółowego opisu metodologii liczenia kosztów pośrednich nie przedstawiono wyników analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę w dożywotnim horyzoncie czasowym (do modelu włączano pacjentów w wieku 43 lat, a pacjenci pozostają w modelu maksymalnie do ukończenia 100 roku życia). Zastrzeżenie budzi przyjęta długość horyzontu analizy. Należy podkreślić że w 3 analizowanych modelach ekonomicznych dotyczących MS przez NICE horyzont czasowy wynosił od 20 do 30 lat (NICE technology appraisal guidance 127, NICE technology appraisal guidance 32, NICE technology appraisal guidance 320) oraz maksymalnie do 50 lat (NICE technology appraisal guidance 254, NICE technology appraisal guidance 303, NICE technology appraisal guidance 312). Biorąc pod uwagę 50 letni horyzont czasowy ww analiz oraz wiek wejściowy pacjentów do modelu wynoszący około 37 lat otrzymamy maksymalny okres modelowania nie przekraczający 90 lat. W przypadku oceny preparatu fingolimod ekstrapolacja wyników 2 letniego badania na okres 50 lat zostało ocenione przez NICE jako ograniczenie (Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis NICE technology appraisal guidance 254) Oceny konwergencji przeprowadzona przez wnioskodawcę niezidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej wykonanej w dożywotnim horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Patrz Rozdział „5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej”
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Patrz Rozdział „5.2.3.Wyn ki analiz wrażliwości”

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wykazany w analizie ekonomicznej zysk QALY jest wynikiem modelowania, natomiast w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie analizowano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów ani nie wykazano jej istotnego wpływu na jakość życia chorych.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do wnioskowanego programu lekowego. Należy jednak podkreślić szereg zastrzeżeń ograniczających wiarygodność uzyskanych wyników dotyczących przyjęcia zbyt długiego horyzontu czasowego analizy, nieprzyjęcia spadku skuteczności klinicznej interferonu w kolejnych latach terapii oraz wykorzystanie danych kosztowych dotyczących kosztów BSC pochodzących z czeskiego badania kosztowego.

Dodatkowo wyniki z analizy klinicznej dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP (badanie EU-SPMS 1998) oraz według kwestionariusza MSQLI (badanie NA-SPMS 2004). nie potwierdzają uzyskanych w modelu QALY związanych z mniejszym odsetkiem rzutów choroby i mniejszą progresją niepełnosprawności u pacjentów interferonem.

Struktura modelu odzwierciedla przewlekły charakter choroby, w tym możliwość progresji niepełnosprawności. Wykorzystane w modelu wartości EDSS (czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności) oraz ARR (roczny wskaźnik rzutów) dla interferon beta-1b oparto na wynikach badań (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004), natomiast dla naturalnego przebiegu choroby oparto na między innymi publikacji Tappenden 2001 i Patzold 1982.

Ogólna struktura modelu jest zbliżona do struktury modeli ekonomicznych przekazanych do AOTM (AWA dla preparatu Avonex Nr: AOTM-OT-4351-4/2014; AWA dla preparatu Aubagio Nr: AOTMiT-OT-4351-6/2015; AWA dla preparatu Plegridy Nr: AOTMiT-OT-4351-12/2015) i dla preparatu Mitoxantron Ebewe (Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015) oraz modeli ekonomicznych ocenianych przez NICE (NICE technology appraisal guidance 127, NICE technology appraisal guidance 32, NICE technology appraisal guidance 320, NICE technology appraisal guidance 254, NICE technology appraisal guidance 303, NICE technology appraisal guidance 312).

Spójność ww. modeli i analizy ekonomicznej wnioskodawcy dotyczyła uwzględnienia w modelu stanów zdrowia powiązanych z skalą EDSS oraz użycia tych samych źródeł danych dla użyteczności, naturalnego przebiegu choroby i prawdopodobieństwa zgonu u pacjentów z SPMS.

W odniesieniu do głównych różnic między analizowanymi w NICE modelami ekonomicznymi a analizą wnioskodawcy należy wymienić przyjęty horyzont czasowy (co zostało omówione w Rozdziale „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” -> „Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej”) oraz założenie dotyczące spadku skuteczności klinicznej interferonu do 75% po 2 latach i o 50% po 5 latach leczenia.

Nie uwzględnienie spadku efektu leczenia interferonem w analizie wnioskodawcy oraz wydłużenie horyzontu analizy zawiąza uzyskany w analizie ekonomicznej efekt dla interferonu i zaniża wartość ICUR.

Pozostałe ograniczenia:

Założono, że odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności nie zależy od stanów zdrowia (skali EDSS), w których znajdują się pacjenci.

Założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił rzut, są poddawani hospitalizacji, której koszt oparto o wycenę grupy JGP A36 „Choroby demienilizacyjne”. wykorzystanie tylko tej grupy JGP było wskazywane jako ograniczenie analizy ekonomicznej dla preparatu Avonex w AWA Nr: AOTM-OT-4351-4/2014. Należy przypuszczać że nie wszystkie rzuty wymagają leczenia szpitalnego a wystarczy świadczenie w ramach AOS.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Uwagi do zakresu zmienności testowanych parametrów w analizie wrażliwości zostały przedstawione w Rozdziale „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z wnioskowaną technologią nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

W ramach oceny konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interferonu beta-1b w populacji pacjentów z SPMS. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 13 publikacji. Podsumowując w żadnej z powyższych analiz nie uwzględniono dożywotniego horyzontu czasowego, zaś rozpatrzona populacja pacjentów z SPMS w sposób znaczący odbiega od wnioskowanej populacji (pacjenci z czynną postacią SPMS z rzutami oraz zmianą w zakresie EDSS > 1).

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Zaobserwowano jednak niespójność między wynikami badania EU-SPMS i NA-SPMS 2004 a wynikami modelu ekonomicznego. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP (badanie EU-SPMS 1998) oraz według kwestionariusza MSQLI (badanie NA-SPMS 2004). Otrzymane różnice średnich zmian liczby punktów SIP/ MSQLI względem wartości wyjściowych dla porównania interferonu z placebo nie wykazały istotności statystycznej w 3 letnim okresie obserwacji. Przetoczone powyżej wyniki w ramieniu interferonu powinny uwzględniać niższe ryzyko progresji niepełnosprawności oraz niższy wskaźnik występowania rzutów w porównaniu do placebo. W związku z czym wyniki z analizy klinicznej nie potwierdzają uzyskanych w modelu QALY związanych z mniejszym odsetkiem rzutów choroby i mniejszą progresją niepełnosprawności u pacjentów interferonem.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy nie uwzględniono porównania INFB-1b z mitoksantronem, który w opinii analityków Agencji stanowi refundowany komparator dla wnioskowanej technologii. W związku z finansowaniem mitoksantronu w ramach JGP w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych przedstawiono cenę progową zakładającą zrównanie kosztu INFB-1b i kosztu mitoksantronu finansowanego w ramach grupy JGP (A36 choroby demielinizacyjne). W obliczeniach przyjęto liczbę zużytych opakowań INFB-1b na rok wynoszącą 12,17 oraz roczny koszt monitorowania wynoszący 1 248 PLN. Koszt podania mitoksantronu i monitorowania leczenia obliczono na podstawie wyceny JGP A36 (<https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=ThOU%2bhxieE%3d>) wynoszącej 3 738,71 PLN oraz zakładając 4 podania mitoksantronu na rok.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy progowej przeprowadzonej w ramach obliczeń własnych Agencji

Porównanie	Cena zbytu netto wynikająca z zrównania rocznych kosztów zastosowania betaferonu z rocznym kosztem mitoksantronu [PLN]
INFB-1b vs mitoksantron	993,2

W ramach obliczeń własnych Agencji odstąpiono od przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności dla porównania INFB-1b vs mitoksantron, ze względu na następujące ograniczenia:

- brak badań bezpośrednio porównujących przedmiotową technologię oraz mitoksantron,
- rozbieżność pomiędzy populacją wnioskowaną, a populacją pacjentów włączonych do randomizowanego badania Hartung 2002, porównującego mitoksantron z placebo w leczeniu SM. Kryteria włączenia do powyższego badania spełniali tylko pacjenci uprzednio nieleczeni m.in. interferonami i octanem glatirameru, natomiast wnioskowaną populację stanowią również pacjenci uprzednio leczeni. Ponadto nie można było wyodrębnić wyników dla pacjentów z postacią wtórnie nawracającą SM, którzy stanowili tylko 55% wejściowej populacji w badaniu Hartung 2002.

5.4. Komentarz Agencji

Wykazany w analizie ekonomicznej zysk QALY jest wynikiem modelowania, natomiast w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie analizowano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów ani nie wykazano jej istotnego wpływu na jakość życia chorych.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do wnioskowanego programu lekowego. Struktura modelu odzwierciedla przewlekły charakter choroby, w tym możliwość progresji niepełnosprawności w skali EDSS oraz prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu. Należy jednak podkreślić

szereg zastrzeżeń ograniczających wiarygodność uzyskanych wyników dotyczących przyjęcia zbyt długiego horyzontu czasowego analizy, nieprzyjęcia spadku skuteczności klinicznej interferonu w kolejnych latach terapii oraz wykorzystanie danych kosztowych dotyczących kosztów BSC pochodzących z czeskiego badania kosztowego.

Analizę ekonomiczną wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym w celu oceny kosztowej-użyteczności stosowania interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającym najlepszą dostępną opcję terapeutyczną w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny i wiąże się to z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki nieuwzględniające RSS wskazują, że stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby jest nieopłacalne (tj. ICUR >3x PKB *per capita*), natomiast wyniki uwzględniające RSS wskazują na opłacalność stosowania interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby (tj. ICUR <3x PKB *per capita*).

Dodatkowo należy podkreślić, że wyniki z analizy klinicznej dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP (badanie EU-SPMS 1998) oraz według kwestionariusza MSQLI (badanie NA-SPMS 2004) nie potwierdzają uzyskanych w modelu QALY związanych z mniejszym odsetkiem rzutów choroby i mniejszą progresją niepełnosprawności u pacjentów interferonem.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę wpływu na system ochrony zdrowia (BIA, ang. *budget impact analysis*) wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu Betaferon (interferon beta-1b) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”.

Komentarz analityka: Nazwa uzgodnionego programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”.

Populacja

W analizie wpływu na budżet populację docelową stanowią pacjenci: „dorosłe osoby cierpiące na stwardnienie rozsiane w postaci wtórnie postępującej (SPMS, ang. *secondary progressive multiple sclerosis*), które kwalifikują się do nowego programu lekowego zaproponowanego przez producenta”

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przedstawiono wpływ wprowadzenia programu na koszty ponoszone przez pacjenta.

Horyzont czasowy

Czteroletni horyzont czasowy (lata 2016-2019).

Scenariusze

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym. W scenariuszu „istniejącym” założono brak finansowania wnioskowanej technologii, a ze względu na brak alternatywnej aktywnej terapii wszyscy pacjenci z populacji docelowej zostają objęci jedynie leczeniem objawowym (BSC).

Scenariusz „nowy” odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Betaferon w rozważanej populacji docelowej chorych na SPMS w ramach proponowanego programu lekowego. W ramach scenariusza nowego w stosunku do populacji docelowej rozważono możliwość objęcia leczeniem interferonem beta-1b, przejmującego stopniowo udziały terapii BSC.

Kluczowe założenia

W analizie przyjęto następujące założenia:

- Warianty skrajne analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy (stanowiące analizę wrażliwości) oparto na podstawie odsetka pacjentów równocześnie spełniających rozpatrywane kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego, wskazanego przez ekspertów klinicznych ([REDACTED]). Wariant podstawowy analizy przedstawiono na podstawie średniej wartości danych wskazanych przez ekspertów.
- Opierając się na modelu stworzonym w analizie ekonomicznej dla produktu Betaferon, wyznaczono roczne prawdopodobieństwo przejścia do stanu „**EDSS 6,5+**” (tj. $EDSS \geq 6,5$) z stanu $EDSS 3,0-6,0$ wynikające z progresji choroby. Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia do stanu $EDSS \geq 6,5$ (tj. **EDSS 6,5+**) wśród pacjentów leczonych objawowo (BSC) wynosi 0,80%, a wśród pacjentów leczonych w programie (INFB-1b) było równe 0,36%.

- W analizie uwzględniono zaproponowany przez wnioskodawcę RSS dla preparatu Betaferon. Zgodnie z informacją przekazaną przez producenta proponowany instrument podziału ryzyka
- Schematy dawkowania Betaferonu przyjęto zgodnie z obowiązującym i proponowanym programem lekowym w terapii leczenia stwardnienia rozsianego oraz odpowiednią charakterystyką produktu leczniczego. W analizie zastosowano roczną liczbę dawek leku i roczną liczbę podań przypadającą na jednego pacjenta.
- W scenariuszu istniejącym założono, że udziały w rynku produktu Betaferon wynoszą 0,00% (żaden pacjent z populacji docelowej nie stosuje interferonu beta-1b. natomiast w scenariuszu nowym przyjęto przejmowanie przez Betaferon udziałów rynkowych BSC w przeciągu 2 pierwszych lat horyzontu czasowego analizy. W kolejnych latach analizy przyjęto 100% udział rynkowy interferonu beta-1b we wnioskowanej populacji. Tempo przejmowania udziałów rynkowych Betaferonu przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 41. Udziały w rynku

Parametr	2016	2017	2018	2019
Scenariusz „istniejący”				
Leczenie objawowe (BSC)	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Betaferon	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Scenariusz „nowy”*				
Leczenie objawowe (BSC)	59,50%	27,08%	0,00%	0,00%
Betaferon	40,50%	72,92%	100%	100%

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca dokonał oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych wskazanych przez ekspertów klinicznych, Rejestru Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym oraz na podstawie publikacji Siegert 2005. W tabeli poniżej przedstawiono etapy oszacowanie wnioskowanej populacji wraz z podstawowymi założeniami.

Tabela 42. Oszacowanie populacji docelowej w scenariuszu podstawowym – chorzy na czynną postać SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do nowego programu lekowego

Parametr	Dane	Oszacowanie populacji			
		2016	2017	2018	2019
Chorzy na MS w Polsce	Współczynnik chorobowości na poziomie 95/100 000 osób	36 412	36 361	36 308	36 252
Chorzy na SPMS w Polsce	–	14 449	14 429	14 408	14 386
Chorzy w czynnym stadium SPMS	40 %	5 780	5 772	5 763	5 754
Chorzy z SPMS, u których początek choroby stanowiła postać RRMS	92,00 %	5 317	5 310	5 302	5 294
Chorzy z SPMS w stanie EDSS 3,0-6,0	55,00 %	2 925	2 920	2 916	2 912
Pacjenci bez objawów ciężkiej depresji	74,5 %	2 179	2 176	2 173	2 169
Chorzy z SPMS potencjalnie kwalifikujący się do zastosowania produktu Betaferon® w ramach Programu Lekowego (przy założeniu włączania pacjentów z wystąpieniem progresji w ciągu 12 miesięcy o co najmniej 1 punkt w skali EDSS niezależnie od rzutów oraz z udokumentowanym wystąpieniem co najmniej 1 rzutu choroby na przestrzeni 12	37,5%	817	816	815	813

miesiące poprzedzających kwalifikację do programu).					
-----------------------------------------------------	--	--	--	--	--

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz dodatkowo perspektywę pacjenta ze względu na koszty, które ponosi ubezpieczony z powodu choroby. W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt produktu Betaferon,
- koszty leczenia objawowego (zależne od stanu chorego ocenianego w skali EDSS),
- koszty monitorowania i kwalifikacji do programu,
- koszty leczenia rzutów.

Koszt preparatu Betaferon przyjęto w oparciu o dane dostarczone przez Wnioskodawcę, który zgodnie z informacją uzyskaną od producenta leku zaproponował urzędową cenę zbytu netto produktu Betaferon tożsamą z aktualnie obowiązującą w ramach istniejącego programu dla chorych z RRMS (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 roku (tabela poniżej).

Tabela 43. Koszt opakowania leku Betaferon na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015r.

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Betaferon®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 µg/ml	5909990619375	1024.5, Interferonum beta 1b				0,00

W tabeli poniżej przedstawiono ponadto roczny koszt leczenia produktem Betaferon zgodnie z przyjętym współczynnikiem compliance. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparat Betaferon® należy stosować co drugi dzień, stąd pojedyncze opakowanie leku zawierające 15 zestawów do wstrzykiwania wystarcza na 30 dni stosowania (w skali roku przy założeniu stosowania wszystkich zalecanych dawek leku przez pacjenta przekłada się to na 12,17 opakowań = 365 dni / 30 dni). Średni roczny koszt leku Betaferon uwzględniający współczynnik *compliance* 95% wynosi [] PLN x 12,17 x 95%).

Tabela 44. Średni roczny koszt leczenia produktem Betaferon zgodnie z przyjętym współczynnikiem compliance

Liczba opakowań/ pacjenta/ rok	Cena hurtowa brutto / opakowanie [PLN]	Współczynnik <i>compliance</i> [%]	Koszt leku/ pacjenta/ rok [PLN]
12,17		95%	

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wariant podstawowy)

Populacja	2016	2017	2018	2019
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	832*	871*	890	885
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	5 041			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	449	861	890	885

* Pacjenci stosujący BSC i interferon beta - 1b.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. W nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ - wariant podstawowy			
	2016	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący				
Koszty łączne	5 393 700	6 195 015	7 070 736	8 182 400
w tym koszty Betaferonu	0	0	0	0
Scenariusz nowy				
Koszty łączne	12 174 779	23 899 373	33 243 505	36 798 801
w tym koszty Betaferonu				
Koszty inkrementalne				
Koszty łączne	6 781 080	17 704 358	26 172 769	28 616 401
w tym koszty Betaferonu				

Koszty leczenia pacjentów w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym obejmują koszty leczenia objawowego związanego ze stanem EDSS oraz koszty leczenia rzutów choroby (sterydoterapia). W scenariuszu nowym uwzględniono ponadto koszty refundacji preparatu Betaferon oraz monitorowania pacjentów w ramach programu lekowego, zgodnie z założonymi udziałami rynkowymi wnioskowanej technologii.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją leku Betaferon w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości: od 6,78 mln PLN (██████████ PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 28,61 mln PLN (██████████ PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.

Wzrost kosztów w III i IV roku refundacji związany jest z założonym objęciem leczenia w ramach uzgodnionego programu lekowego całej populacji docelowej.

Ze względu na fakt, że Betaferon nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, inkrementalne koszty wynikające z jego stosowania, są równe ze scenariuszem nowym.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały, że objęcie refundacją leku Betaferon w ramach uzgodnionego programu lekowego wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorcy w wysokości: od 11, 75 tys. PLN w pierwszym roku refundacji, do 198, 57 tys. PLN w czwartym roku refundacji. Oszczędności świadczeniobiorców są wynikiem wpływu interferonu beta-1b na ograniczenie progresji choroby wśród pacjentów z SPMS. W przypadku wariantu przeprowadzonego z perspektywy pacjenta, RSS nie wpływa na ponoszone koszty.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych i danych epidemiologicznych. Uwagi dotyczące oszacowań populacji przedstawiono w rozdziale 6.3.1. <i>Ocena modelu wnioskodawcy.</i>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Należy zaznaczyć, że na aktualnej liście refundacyjnej znajduje się preparat Extavia, posiadający wspólną z wnioskowanym preparatem substancję czynną (interferon beta 1-b). Zarówno Betaferon jak i Extavia, są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.29 („Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)) i znajdują się we wspólnej grupie limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b. W związku z powyższym należy uznać za prawdopodobne, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Betaferon we wnioskowanym wskazaniu, finansowaniem może zostać objęty również preparat Extavia, co wiązałoby się z przejściem udziałów rynkowych leków refundowanych w ramach leczenia wtórnie postępującej postaci SM.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	Scenariusz istniejący nie uwzględnia wszystkich interwencji stosowanych w ramach aktualnej praktyki klinicznej (mitoksantron) we wnioskowanej populacji (patrz komentarz rozdział 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę</i>).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	Obecnie Betaferon (interferon beta-1b) jest refundowany w ramach programu lekowego, obejmującego pacjentów z rozpoznaniem postaci rzutowej SM, wykluczającego postać wtórnie postępującą.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bezpłatnie - Lek finansowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej 1024.5, Interferonum beta 1b.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono obliczenia dla scenariuszy skrajnych (wariant minimalny i maksymalny).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Oszacowana przez Wnioskodawcę liczebność populacji docelowej (populację początkową stanowi 817 pacjentów), znajduje się w przedziale wartości oszacowań populacyjnych wskazanym przez ekspertów, którzy przekazali swoje stanowisko do AOTMiT. Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz (Konsultant Krajowy ds. Neurologii), oszacowała liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego jako 200 - 400 pacjentów rocznie. Jednakże [REDAKTOWANE], wskazała iż, liczebność populacji docelowej wynosi nie więcej niż 2,5 tys., przy założeniu całkowitej liczebności pacjentów z SM rządu 50 tys., co wskazuje na znaczne niedoszacowanie populacji pacjentów wskazanych we wniosku.

Zgodnie z danymi udostępnionymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, w latach 2012 - 2014, liczebność zdiagnozowanych pacjentów z rozpoznaniem G35 (stwardnienie rozsiane) wynosiła od 43 858 do 43 879 pacjentów. Wskazuje to na niedoszacowanie wartości liczbowej pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, wykorzystanej w analizie Wnioskodawcy (36 500 pacjentów). Zmiana parametru dotyczącego liczebności pacjentów z SM w Polsce w modelu finansowym Wnioskodawcy na zgodny z aktualnymi danymi NFZ, powoduje wzrost wydatków inkrementalnych o 20%.

Ponadto, w analizie wpływu na budżet, Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest stosowana obecnie. Wnioskodawca dokonał oszacowania liczby pacjentoterapii dla Betaferonu stosowanego w aktualnie finansowanym programie lekowym „Leczenie Stwardnienia Rozsianego (ICD-10 G 35)” oraz na podstawie danych ankietowych dotyczących finansowania leczenia SM, natomiast nie przedstawił oszacowania populacji pacjentów stosujących obecnie Betaferon we wnioskowanym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego z rzutami).

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie aktualnej praktyki klinicznej u pacjentów z ciężką postacią WZJG w scenariuszu istniejącym. Zgodnie z opiniami ekspertów (rozdział 3.6. *Ocena wyboru komparatorów wskazanych przez Wnioskodawcę*), u pacjentów z SPMS stosowane jest nie tylko leczenie objawowe ale również leczenie przy zastosowaniu mitoksantronu, którego koszty należałoby uwzględnić w scenariuszu istniejącym.

Jako ograniczenie niniejszej analizy należy również wskazać oszacowanie kosztów leczenia objawowego w scenariuszu istniejącym, na podstawie publikacji Szmurło 2014 przeliczającej koszty leczenia SPMS z perspektywy czeskiego płatnika na koszty wyrażone w PLN. W związku z powyższym, oszacowanie inkrementalnych wyników analizy wpływu na budżet, a zwłaszcza wykazanych oszczędności z perspektywy pacjenta, należy uznać jako niepewne.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości w materiałach Wnioskodawcy zaprezentowano jako skrajne warianty wyników wpływu na budżet. Wartości dla wariantu minimalnego i maksymalnego oparto na podstawie odsetka pacjentów spełniających równocześnie rozpatrywane kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego, wskazanych przez ekspertów klinicznych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych rozważano zmianę następujących parametrów:

- scenariusz minimalny (liczebność populacji docelowej na poziomie 545 chorych)
- scenariusz maksymalny (liczebność populacji docelowej na poziomie 1 089 chorych)

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. W nawiasach przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ - warianty skrajne [PLN]			
	2016	2017	2018	2019
Koszty inkrementalne - wariant podstawowy				
Koszty łączne	6 781 080	17 704 358	26 172 769	28 616 401
w tym koszty Betaferonu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Koszty inkrementalne - wariant minimalny				
Koszty łączne	4 523 486	11 810 128	17 459 191	19 089 276
w tym koszty Betaferonu				
Koszty inkrementalne - wariant maksymalny				
Koszty łączne	9 038 673	23 598 587	34 886 347	38 143 526
w tym koszty Betaferonu				

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, wykazały, że objęcie refundacją leku Betaferon w ramach uzgodnionego programu lekowego, spowoduje wzrost kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- w wariantcie minimalnym: od 4,52 mln PLN [redacted] w pierwszym roku refundacji, do 19,09 mln PLN [redacted] w czwartym roku refundacji.
- w wariantcie minimalnym: od 9,04 mln PLN [redacted] w pierwszym roku refundacji, do 38,14 mln PLN [redacted] w czwartym roku refundacji.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały, że objęcie refundacją leku Betaferon w ramach uzgodnionego programu lekowego wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorcy w wysokości:

- w wariantcie minimalnym: od 7 841 PLN w pierwszym roku refundacji, do 132 461 PLN w czwartym roku refundacji.
- w wariantcie minimalnym: od 15 668 PLN w pierwszym roku refundacji, do 264 679 PLN w czwartym roku refundacji.

Oszczędności świadczeniobiorców są wynikiem wpływu interferonu beta-1b na ograniczenie progresji choroby wśród pacjentów z SPMS. W przypadku wariantu przeprowadzonego z perspektywy pacjenta, RSS nie wpływa na ponoszone koszty.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które mogłyby wpłynąć na dodatkowy wzrost kosztów inkrementalnych uzyskanych w analizie wnioskodawcy. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją preparatu Betaferon spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego w wysokości: od 6,78 mln PLN [redacted] w pierwszym roku refundacji, do 28,61 mln PLN [redacted] w czwartym roku refundacji.

Ze względu na fakt, że Betaferon nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, inkrementalne koszty wynikające z jego stosowania, są równe ze scenariuszem nowym.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały, że objęcie refundacją leku Betaferon w ramach uzgodnionego programu lekowego wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorcy w wysokości: od 11 755 PLN w pierwszym roku refundacji, do 198 570 PLN w czwartym roku refundacji. Oszczędności świadczeniobiorców są wynikiem wpływu interferonu beta-1b na ograniczenie progresji choroby wśród pacjentów z SPMS. W przypadku wariantu przeprowadzonego z perspektywy pacjenta, RSS nie wpływa na ponoszone koszty.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej przedstawionej przez Wnioskodawcę jest zaprezentowanie rozwiązań oszczędnościowych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Betaferon (*interferon beta-1b*), wykazanych w analizie wpływu na budżet.

Rozwiązaniem racjonalizacyjnym zaproponowanym przez Wnioskodawcę wygenerowanie oszczędności poprzez wprowadzenie preskrypcji generycznej, która doprowadzi do częstszego korzystania pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od obecnego limitu finansowania.

Oczekiwanym efektem upowszechnienia takich informacji są oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika. Co więcej, przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej również zostaną wygenerowane oszczędności poprzez finansowanie leków tańszych niż limit.

Efekt wdrożenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej nr 178.2, *Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne* jest przesunięcie podstawy limitu na produkt o nazwie Olanzapine Bluefish (tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg, 28 tabl., EAN: 5909990866045), który posiada najniższą cenę detaliczną w przeliczeniu na dzienną dawkę leku (DDD). Zmiana ta możliwa będzie dzięki zakładanemu wzrostowi sprzedaży wspomnianego produktu do poziomu 15,1% ilościowego obrotu DDD zrealizowanego w tej grupie limitowej.

Wzrost sprzedaży produktu Olanzapine Bluefish oznacza zmniejszenie sprzedaży pozostałych produktów leczniczych w grupie limitowej nr 178.2. Zgodnie z zasadą, że droższy dla pacjenta lek traci więcej, założono, że odbieranie udziałów droższymi produktami odbywać się będzie w sposób proporcjonalnie zależny od wysokości rocznej odpłatności pacjenta za dany produkt. W tym celu dla każdego produktu leczniczego należącego do grupy limitowej nr 178.2 obliczona została waga rocznej odpłatności pacjenta (iloraz rocznej odpłatności pacjenta za dany produkt i rocznej odpłatności pacjenta w całej grupie limitowej), która następnie przemnożona została przez zakładaną wartość wzrostu sprzedaży produktu Olanzapine Bluefish. Uzyskana w ten sposób wartość pomniejszyła udziały w rynku danego produktu.


Przedstawiona symulacja proponowanego rozwiązania oszczędnościowego przeprowadzona dla jednej przykładowej grupy limitowej (178.2, *Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*) prowadzi do wygenerowania oszczędności w budżecie NFZ w wysokości **67,37 mln PLN** rocznie (scenariusz pesymistyczny), tj. 47,6% kwoty refundacji uzyskanej w tej grupie w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku. Kwota ta pozwala całkowicie zrekompensować wzrost wydatków płatnika związany z objęciem refundacją przedmiotowego produktu leczniczego. W materiałach Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki dla scenariusza bazowego i optymistycznego.

Tabela 49. Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej

Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego [PLN]	Rozwiązanie oszczędnościowe [PLN]	Zmiana kwotowa [PLN]	Zmiana procentowa [%]
178.2	141 554 417	74 181 036	-67 373 381	-47,60%

Uzyskana kwota oszczędności (67,37 mln PLN) przewyższa, wykazany w analizie BIA, najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Betaferon, wynoszący PLN w czwartym roku finansowania w scenariuszu uwzględniającym proponowany RSS.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

 przedstawiła następujące uwagi do uzgodnionego projektu programu lekowego: „Definicja wtórnie postępującej postaci - moim zdaniem brak jest badania MR.” Ponadto, „na końcu punktu 2) paragrafu 1.1 powinno być: lub co najmniej jedna Gd+ zmiana w obrazie MR”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego na stronach poniższych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia odnaleziono następujące rekomendacje dla interferonu beta 1b we wnioskowanym wskazaniu.

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla INF-1b (Betaferon).

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje refundacyjne	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS) 2014		+/-		Reewaluacja decyzji z 2010 roku. <u>Dotyczy ogólnie produktu Betaferon</u> . Betaferon jest produktem leczniczym przeznaczonym do zapobiegania zaostrzeń i postępowi niepełnosprawności u pacjentów cierpiących na SM. Ograniczeniem rekomendacji jest wskazany przez autorów brak udowodnionej długotrwałej skuteczności w zapobieganiu progresji niepełnosprawności dostarczonych przez leczniczego Betaferon, w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.
	Australia 2007	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2007			-	Rekomendacja negatywna. Brak wystarczających dowodów wskazujących, że zastosowanie INFN -1b spowalnia postęp niepełnosprawności w stosunku do placebo. Jedyne wnioski, jakie można wyciągnąć z danych z badań klinicznych jest taki, że leczenie INFN -1b opóźnia diagnozę SM, niezależnie od kryteriów rozpoznania SM. Ponadto wprowadzenie leku wiąże się ze zbyt dużymi kosztami związanymi z jego stosowaniem.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.09.2015. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje w tym jedną pozytywną. Rekomendacja pozytywna dotyczy ogółem pacjentów z MS i zastosowania betaferonów stosowanych także u pacjentów z SPMS.

Dodatkowo AOTMiT w 2014 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania leku Betaferon w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, które dotyczy pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią MS objętych ponad 60-miesięczną terapią, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły co najmniej dwa rzuty choroby.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę betaferon jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	98%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	100%	brak ograniczeń	nie
Chorwacja	Brak danych		
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	100%	brak ograniczeń	nie
Słowacja	80%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	90%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie


Rozpatrywany lek jest finansowany w 2 krajach (Portugali i Słowacji) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*² (w tabeli oznaczone czcionką **bold**). W Portugalii jest refundowany w 100% natomiast na Słowacji w 80%.

Za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB *per capita*) w granicach +/-15% PKB *per capita* Polski

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 52. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>Preparaty interferonu beta w tym 1b zmniejszają ryzyko rzutów, a tym samym przyczyniają się do zwolnienia postępu choroby.</p>	<p>brak</p>	<p>Obecny stan wiedzy o patogenezie SM pozwala na stwierdzenie, że zaostrzenia w postaci wtórnie postępującej choroby spowodowane są aktywnym procesem zapalnym. W tej sytuacji mimo już istniejącego i nasilonego procesu neurodegeneracyjnego (wtórnego do zapalenia) osłabienie procesu zapalnego może zwolnić proces niepełnosprawności.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Tak - produkty lecznicze interferonu beta 1b należą do dobrze znanych leków stosowanych w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego. W badaniach klinicznych potwierdzono, że istotnie zmniejszają one częstość rzutów oraz redukują radiologiczną aktywność choroby.</p>	<p>Nie ma merytorycznych argumentów które przemawiałyby za odmową finansowania przedstawionego Programu. Badania kliniczne wykazały skuteczność w odniesieniu do zmniejszenia rzutów, jakkolwiek wyniki w stosunku do wpływu na progresję choroby oceniana skalą EDSS budzą kontrowersję.</p>	<p>Przedstawiony Program umożliwi leczenie chorych, którzy mają objawy kliniczne pod postacią rzutów, co wskazuje na wciąż aktywny proces zapalny, ale ze względu na stałe narastanie objawów neurologicznych spełniają kryteria rozpoznania postaci wtórnie postępującej SM-u i z tego powodu są wyłączeni z Programów Lekowych leczenia SM+u. W ramach obecnego Programu wskazania do stosowania interferonu beta będą mieli chorzy z postępującą niesprawnością do 6.0 w skali EDSS (chory przestaje chodzić i korzysta z wózka), ale tylko jeżeli będą u nich występować klinicznie udokumentowane rzuty. Dlatego bardzo istotne znaczenie będzie miała prawidłowa kwalifikacja chorych oparta na udokumentowaniu nasilenia obiektywnych objawów neurologicznych utrzymujących się przez okres co najmniej 24 godzin, których wystąpienie nie miało związku z infekcją lub podwyższoną temperaturą.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do AOTMiT nie wpłynęła żadna opinia z organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12.08.2015 r., znak PLR.4600.191.2015.7.KK dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- **Betaferon (Interferon beta-1b)**, 300 µg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15 fiolek i 15 ampułkostrzykawek, kod EAN 5909990619375 w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”

Deklarowany poziom odpłatności – bezpłatny. Wnioskodawca zaproponował także instrument podziału ryzyka. Lek Betaferon we wnioskowanym wskazaniu jest po raz pierwszy przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznanej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją). W przypadku rozpoznanego stwardnienia rozsianego, wyróżnia się cztery podstawowe postaci choroby: postać rzutowo-remisyjną, pierwotnie postępującą, wtórnie postępującą oraz pierwotnie postępująca z rzutami.

Populację docelową analizy wnioskodawcy stanowili pacjenci z wtórnie postępującą przebiegającą z rzutami postacią stwardnienia rozsianego (SPMS). Według danych z 2010 roku pochodzących z wielośrodowego badania pilotażowego przeprowadzonego w Polsce (Kułakowska 2010), chorzy na postać wtórnie-postępującą MS stanowili 16,8% chorych na MS. Zgodnie z publikacją Kułakowska 2010 w Polsce odsetek pacjentów wśród chorych na SM z 2 lub więcej rzutami/ rok wynosi ponad 10%.

Alternatywne technologie medyczne

Leczenie wpływające na przebieg MS prowadzi się u pacjentów z różnymi postaciami choroby, a każdy lek ma określone wskazania do stosowania. Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania leki podawane w trakcie leczenia MS można podzielić na: leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii. Obecnie w Polsce brak jest ogólnie przyjętego i stosowanego algorytmu leczenia postaci wtórnie postępującej MS. Spośród wytycznych zagranicznych, które odnoszą się ściśle do populacji pacjentów z SPMS przebiegającej z rzutami można wymienić: AAN 2002, CEM-Cat 2011 oraz ABN 2009. Wg. ww. wytycznych interferon beta-1b, interferon beta-1a (Rebif) oraz mitoksantron są wskazywane w analizowanej populacji pacjentów.

Jako komparator w analizie wnioskodawcy wskazano naturalny przebieg choroby (placebo). Wybór nie jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...). Wnioskodawca w ramach analizy użyteczności kosztowej oprócz porównania produktu betaferon z BSC powinien dodatkowo wykonywać porównanie z produktem mitoksantron, co odzwierciedlałoby aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania betaferon vs mitoksantron.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest badań analizujących wpływ ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów z wtórnie postępującą postacią SM. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg. kwestionariusza SIP/MSQLI pomiędzy ocenianą interwencją a placebo.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 randomizowane badania pierwotne porównujące ocenianą interwencję z placebo (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004). Z uwagi na brak heterogeniczności metodologicznej choć pomimo rozbieżności klinicznych (odnośnie zaawansowania choroby w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań) postanowiono podjąć próbę przeprowadzenia metaanalizy wyników włączonych prób klinicznych dla zbieżnych punktów końcowych w zbieżnym okresie obserwacji (do 3 lat).

Ponadto przedstawiono także wyniki dla tzw. opcji „dodatkowych” w celu możliwości odniesienia się do aktywnej interwencji z racji, że wybranym komparatorem dla ocenianego leku (interferon beta-1b) było placebo. W ramach wyszukiwania dla opcji „dodatkowych”: mitoksantronu i interferonu beta-1a.

We włączonych badaniach dla populacji najbardziej zbliżonej do docelowej można było wyodrębnić wyniki jedynie dla pierwszorzędowego punktu końcowego z zakresu oceny skuteczności: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności. Obliczone przez autorów badania *Kappos 2004* (metaanaliza obu badań) względne ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w analizowanej populacji pacjentów z rzutami oraz zmianą EDSS >1 wynosi 0,53 (95% CI: 0,37; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji.

Dla metaanaliz przeprowadzonych dla szerszej populacji pacjentów z SPMS (populacja ITT) dla punktów końcowych skuteczności dotyczących: czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności, potwierdzonej progresji niepełnosprawności, liczby punktów w skali EDSS w okresie obserwacji do 3 lat uzyskano wyniki na korzyść interferonem beta-1b. Warto jednak zaznaczyć, że o ile w Europejskim badaniu w większości analizowanych punktów końcowych uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść grupy leczonej interferonem beta-1b w porównaniu do grupy placebo, jednakże w badaniu amerykańskim NA-SPMS 2004 nie wykazano wpływu interferonu beta-1b na progresję niewydolności ruchowej, choć potwierdziło ono wpływ leczenia na zmniejszenie wskaźnika rzutów choroby oraz redukcję liczby nowych aktywnych ognisk w badaniu MRI (patrz załącznik nr 3). Różnice wyników pomiędzy badaniami mogą wynikać z różnic w charakterystyce populacji pacjentów włączonych do badań. Pacjenci z badania *EU-SPMS 1998* byli młodsi, mieli krótszy czas trwania choroby, więcej rzutów w ostatnich 2 latach przed włączeniem do badania oraz więcej zmian w obrazie MRI, a więc cechowali się większą aktywnością choroby (tabela 12).

Należy podkreślić, że pomimo uzyskania wyników istotnych statystycznie na korzyść interferonu w zakresie czasu do wystąpienia progresji niepełnosprawności, odpowiedzi na leczenie i częstości wystąpienia rzutów, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia wg. kwestionariusza SIP/MSQLI pomiędzy interferonem a placebo.

Analiza bezpieczeństwa

W obu analizowanych badaniach odnotowano większą ilość zgonów w grupie pacjentów stosujących INFB-1b w porównaniu do placebo (7 vs 2).

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii interferonem beta-1b istotny wynik na korzyść analizowanej interwencji ($p=0,0006$) względem placebo uzyskano jedynie dla przerwania leczenia z powodu braku skuteczności/progresji choroby (OR= 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74). Oszacowana wartość NNT [20 (95% CI: 13; 46)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Oceniana interwencja (INFB-1b) wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa względem PL w zakresie takich punktów końcowych, jak: przerwania leczenia ogółem, przerwania badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), zgony, depresja oceniana skalach BDI i MADRS, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych (ból, kurcze nóg, bezsenność, ból brzucha), a także w nieprawidłowym poziomie parametrów laboratoryjnych (poziom transaminaz glutaminowo-szczawianowych i glutaminowo-pirogronowych 3 stopnia toksyczności).

W dokumentach odnalezionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa (tj. dokumenty i komunikaty URLP, EMA, FDA, wskazano że, ze względu na brak doświadczenia klinicznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, nie zaleca się stosowania produktu Betaferon jednocześnie z lekami immunomodulującymi, z wyjątkiem kortykosteroidów lub ACTH. Interferony zmniejszają u ludzi i zwierząt aktywność enzymów wątrobowych zależnych od cytochromu P450. Należy więc zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu Betaferon z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym oraz z lekami metabolizowanymi głównie przez układ cytochromu P450, np. lekami przeciwpadaczkowymi. Ostrożność należy zachować również w przypadku jednoczesnego stosowania leków mających wpływ na układ krwiotwórczy. Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi.

Dodatkowo FDA wskazuje na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania preparatu Betaferon u osób z depresją, u osób z zaburzeniami napadowymi lub chorobami serca, a także o konieczności powiadamiania pacjentek o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatu podczas ciąży. Stopniowe dostosowywanie dawki (titracja) oraz stosowanie leków przeciwbólowych podczas rozpoczęcia leczenia interferonem beta-1b może pomóc w zmniejszeniu wystąpienia objawów grypopodobnych. Na stronie EMA odnaleziono informację, że zdarzenia niepożądane typowe dla początkowego okresu leczenia z czasem stopniowo mijają. Na stronie EMA znaleziono również informację, że produkt leczniczy Betaferon nie powinien być stosowany u osób z alergią na naturalny lub rekombinowany interferon beta, ludzką albuminę lub jakiegokolwiek inny składnik leku. Nie wolno rozpoczynać terapii produktem leczniczym Betaferon podczas ciąży.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wykazany w analizie ekonomicznej zysk QALY jest wynikiem modelowania, natomiast w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie analizowano wpływu ocenianej interwencji na przeżycie pacjentów ani nie wykazano jej istotnego wpływu na jakość życia chorych.

W opinii analityków Agencji model wydaje się być poprawnie skonstruowany i dostosowany do wnioskowanego programu lekowego. Struktura modelu odzwierciedla przewlekły charakter choroby, w tym możliwość progresji niepełnosprawności w skali EDSS oraz prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu. Należy jednak podkreślić szereg zastrzeżeń ograniczających wiarygodność uzyskanych wyników dotyczących przyjęcia zbyt długiego horyzontu czasowego analizy, nieprzyjęcia spadku skuteczności klinicznej interferonu w kolejnych latach terapii oraz wykorzystanie danych kosztowych dotyczących kosztów BSC pochodzących z czeskiego badania kosztowego.

Analizę ekonomiczną wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym w celu oceny kosztowej-użyteczności stosowania interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającym najlepszą dostępną opcję terapeutyczną w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby pozwala uzyskać większy efekt zdrowotny i wiąże się to z koniecznością poniesienia wyższych kosztów, zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki nieuwzględniające RSS wskazują, że stosowanie interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby jest nieopłacalne (tj. ICUR >3x PKB *per capita*), natomiast wyniki uwzględniające RSS wskazują na opłacalność stosowania interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby (tj. ICUR <3x PKB *per capita*).

Dodatkowo należy podkreślić, że wyniki z analizy klinicznej dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP (badanie EU-SPMS 1998) oraz według kwestionariusza MSQLI (badanie NA-SPMS 2004) nie potwierdzają uzyskanych w modelu QALY związanych z mniejszym odsetkiem rzutów choroby i mniejszą progresją niepełnosprawności u pacjentów interferonem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją preparatu Betaferon spowoduje wzrost kosztów płatnika publicznego w wysokości: od 6,78 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w pierwszym roku refundacji, do 28,61 mln PLN ([redacted] PLN z RSS) w czwartym roku refundacji.

W analizie Wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki z perspektywy pacjenta, które wykazały, że objęcie refundacją leku Betaferon w ramach uzgodnionego programu lekowego wiązać się będzie z oszczędnościami po stronie świadczeniobiorcy w wysokości: od 11 755 PLN w pierwszym roku refundacji, do 198 570 PLN w czwartym roku refundacji. Oszczędności świadczeniobiorców są wynikiem wpływu interferonu beta-1b na ograniczenie progresji choroby wśród pacjentów z SPMS. W przypadku wariantu przeprowadzonego z perspektywy pacjenta, RSS nie wpływa na ponoszone koszty.

Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie aktualnej praktyki klinicznej u pacjentów z ciężką postacią WZJG w scenariuszu istniejącym. Zgodnie z opiniami ekspertów (rozdział 3.6. *Ocena wyboru komparatorów wskazanych przez Wnioskodawcę*), u pacjentów z SPMS stosowane jest nie tylko leczenie objawowe ale również leczenie przy zastosowaniu mitoksantronu, którego koszty należałoby uwzględnić w scenariuszu istniejącym.

Jako dodatkowe ograniczenie niniejszej analizy należy również wskazać oszacowanie kosztów leczenia objawowego w scenariuszu istniejącym, na podstawie publikacji Szmurło 2014 przeliczającej koszty leczenia SPMS z perspektywy czeskiego płatnika na koszty wyrażone w PLN. W związku z powyższym, oszacowanie inkrementalnych wyników analizy wpływu na budżet, a zwłaszcza wykazanych oszczędności z perspektywy pacjenta, należy uznać jako niepewne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do uzgodnionego projektu programu lekowego przedstawione zostały przez [redacted]

Rekomendacje refundacyjne i kliniczne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Obecnie w Polsce brak jest ogólnie przyjętego i stosowanego algorytmu leczenia postaci wtórnie postępującej MS. Część rekomendacji klinicznych odnosi się ogólnie do leczenia pacjentów z MS. Spośród wytycznych zagranicznych, które odnoszą się ściśle do populacji pacjentów z SPMS przebiegającej z rzutami można wymienić: AAN 2002, DGN/KKNMS 2014, CEM-Cat 2011 oraz ABN 2009. Wg. ww. wytycznych interferon beta-1b, interferon beta-1a (Rebif) oraz mitoksantron są wskazywane w analizowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne w tym jedną pozytywną. Rekomendacja pozytywna dotyczy ogółem pacjentów z MS i zastosowania interferonów beta -1b stosowanych także u pacjentów z SPMS.

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska 2012	Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN)		+/-		<u>Dotyczy ogólnego leczenia pacjentów z SM.</u> Zalecana terapia pierwszej linii — interferon beta-1a (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaferon, Extavia), octan glatirameru (Copaxone).
	USA 2014	MS Coalition		+/-		<u>Dotyczy ogólnego leczenia pacjentów z SM.</u> Dopuszczone przez FDA leczenie MS: interferon beta-1b (Betaseron, Extavia), interferon beta-1a (Rebif), interferon beta-1a (Avonex), octan glatirameru (Copaxone), dimetylu fumaran (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), teryflunomid (Aubagio), mitoksantron (Novantrone) i natalizumab (Tysabri). <u>Poza mitoksantronem, który ma wskazanie w SPMS, ww. leki mają wskazanie ogółem w rzutowej MS.</u>
	Niemcy 2014	DGN/KKNMS	+			„Wytyczne aktualizowane w 2014 roku zalecają mitoksantron we postaci wtórnie postępującej z rzutami na równi z interferonami beta-1b, a w postaci bez rzutów jako lek podstawowy. W agresywnej postaci rzutowo-remisyjnej jako lek 2-giego wyboru, po niepowodzeniu leczenia takimi lekami jak alemtuzumab, fingolimod, natalizumab”. * http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgn_kkms_msl_20140423.pdf
	Anglia 2014/2002	NICE		+/-		<u>Wytyczne odnoszą się do leczenia MS ogółem.</u> 1. W badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentów z SPMS interferon beta-1b (Betaferon) redukuje częstość nawrotów i nasilenie choroby. 2. Odnotowano, iż interferon beta-1b jest obecnie najefektywniejszą kosztowo terapią.
	Hiszpania 2011	CEM-Cat 2011 (Rio)	+			U pacjentów z SPMS jako leczenie I linii rekomendowane są: interferon beta-1b (Betaferon, Extavia) oraz interferon beta-1a (Rebif). 2. U pacjentów bez klinicznych objawów nawrotów, ale z MRI pokazując dowody aktywności zapalnej, leczenie powinno być indywidualnie dostosowane do pacjenta. 3. Jako lek II linii leczenia ze wskazaniem w SPMS z częstymi rzutami i progresją niepełnosprawności rekomendowany jest mitoksantron.
	Anglia 2009	Association of British Neurologists (ABN)		+/-		<u>Wytyczne odnoszą się ogólnie do stosowania interferonów beta.</u> 1. U pacjentów SPMS przebiegającej z rzutami interferon beta wykazuje korzystny efekt w redukcji rzutów (o około jedną trzecią w ciągu dwóch lat). 2. U pacjentów MS przebiegającej z rzutami interferon beta i octan glatirameru wykazuje efekt w redukcji rzutów zmniejszając rozwój niepełnosprawności, choć niektóre badania nie wykazały żadnych korzyści.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
						U pacjentów z SPMS z maksymalnym EDSS 6,5 i wieku od 18 lat leczenie jest rekomendowane jedynie w rzutowej postaci SPMS, gdyż rzuty są główną przyczyną wzrostu niepełnosprawności. 3. Obecnie brak jest opcji terapeutycznych dla pacjentów z postępującym stwardnieniem rozsianym i brakiem nawrotów.
	USA 2002	American Academy of Neurology (AAN)	+			1. Leczenie IFN -1b ma korzystny wpływ zarówno na wyniki kliniczne i MRI, liczbę ataków i nasilenie choroby u pacjentów z SPMS. 2. U pacjentów z RRMS leczenie octanem glatirameru powinno być brane pod uwagę jako leczenie I linii. Taka terapia może być również korzystna u pacjentów z postępującą postacią SM, choć brakują badań potwierdzających tą hipotezę.
Rekomendacje refundacyjne	Francja 2014	Haute Autorité de Santé (HAS)		+/-		Reewaluacja decyzji z 2010 roku. <u>Dotyczy ogólnie produktu Betaferon</u> . Betaferon jest produktem leczniczym przeznaczony do zapobiegania zaostrzeń i postępowi niepełnosprawności u pacjentów cierpiących na SM.
	Australia 2007	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)			-	Rekomendacja negatywna. Brak wystarczających dowodów wskazujących, że zastosowanie INFN -1b spowalnia postęp niepełnosprawności w stosunku do placebo. Jedyny wniosek, jaki można wyciągnąć z danych z badań klinicznych jest taki, że leczenie INFN -1b opóźnia diagnozę SM, niezależnie od kryteriów rozpoznania SM. Ponadto wprowadzenie leku wiąże się ze zbyt dużymi kosztami związanymi z jego stosowaniem.

* - treść wytycznych przytoczona za stanowiskiem eksperckim KK w dziedzinie neurologii (z AWA Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015).

+/- dotyczy ogólnie SM

Uwagi dodatkowe

Brak dodatkowych uwag

13. Źródła

Problem zdrowotny i analiza kliniczna	
Szczeklik 2014	Gajewski P.(red) Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2014.
Potemkowski 2009	Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. Aktual Neurol 2009; 9 (2): 91-97.
Kułakowska 2010	Kułakowska A., Bartosik-Psujek H., Hozejowski R. et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis In Poland – a multicentre pilot study. Neurologia I Neurochirurgia Polska. 2010; 44(5): 443-452.
Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego	Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. http://www.ptsr.org.pl/pl/stwardnienie_rozsiane.sm_w_liczbach,107.asp [dostęp: 02.09.2015]
Alonso 2008	Alonso A., Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology 2008;71:129-135.
Belniak 2010	Belniak E, Bartos k-Psujek H. Stwardnienie rozsiane. Trudne pytania i trudne odpowiedzi. I-Medica 2010; 7-50.
Lelito A 2015	Lelito A., Obrzut G., Pawl k M., Pieniążek I., Walczak J., Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej - analiza wpływu na system ochrony zdrowia; Instytut Arcana; Kraków, kwiecień 2015.
Brola 2013	Brola W, Kasprzyk M, Fudala M, Opara J. Opieka paliatywna nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. Medycyna Paliatywna 2013; 5(2): 41–47.
Guzik 2015	Guzik A, Kwolek A. Częstość występowania i rozmieszczenie stwardnienia rozsianego w Polsce i na świecie. Przegląd Medycyny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie Rzeszów 2015, 1, 55–62.
Młodzikowska-Albrecht 2005	Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku. NEUROLOGIA DZIECIĘCA. 2005,14, 28.
EU-SPMS 1998	European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1491-1497.
Polman 1995	Polman CH, Dahlke F, Thompson AJ et al. Interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis:outline of the clinical trial. Multi Scler 1995; 1:51-54 (suppl).
Miller 1999	Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, MacManus DG, Moseley IF, Wagner K: Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Study Group on Interferon-beta1b in secondary progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 1999, 46: 850-859.
Freeman 2001	Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, Hutchinson M, Miltenburger C, Beckmann K et al.: Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. Neurology 2001, 57: 1870-1875.
Kappos 2001	Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F: Final analysis of the European multicenter trial on IFN(beta)-1b in secondary-progressive MS. Neurology 2001, 57: 1969-1975.
NA-SPMS 2004	The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. Neurology 2004; 63: 1788-1795.
Unger 2001	Unger EF. Medical Officer Clinical Review for the June 28, 2000 Amendment to Supplemental BLA 98-0737. Betaseron. 13. December 2001.: 1-58.
Kappos 2004	Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K et al.: Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. Neurology 2004, 63: 1779-1787.
Hartung 2002 (MIMS 2002)	Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. Lancet 2002, 360: 2018-2025.
Krapf 2005 (MIMS 2002)	Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, Zwingers T, Gonsette R, Hartung HP and the MIMS Study Group: Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS. Results of the MIMS trial. Neurology 2005, 65: 690-695.
SPECTRIMS 2001	SPECTRIMS Study Group: Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. Clinical results. Neurology 2001, 56: 1496-1504.
Li 2001 (SPECTRIMS 2001)	Li DKB, Zhao GJ, Paty DW and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Research Group and the SPECTRIMS Study Group: Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. MRI results. Neurology 2001, 56: 1505-1513.
Patten 2002 (SPECTRIMS 2001)	Patten SB, Metz LM: Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: Data from the SPECTRIMS Trial. Neurology 2002, 59: 744-746.
Hartung 2002 (SPECTRIMS 2001)	Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. Lancet

	2002, 360: 2018-2025.
Kuhle 2004	Kuhle J, Hardmeier M, D'HoogheM, Schmierer K, PolmanC, Achiti I, Kappos L, EUSPMS Longterm Follow-Up Study Group. 8 Year Follow-up of the European Study of Interferon Beta-1b (EUSPMS) in Secondary Progressive MS. P06.084. Neurology 2004; 62 (Suppl.5).
Kuhle 2006	Kuhle J, GugletaK, HardmeierM, EcsediM, LaaksonenM, D'HoogheM, WiendlH, PolmanC, FärkkiläM, De KeyserJ, FrontoniM, BeckmannK, Kappos L. for the EUSPMS longterm follow-up (LTFU) study group. 10 year follow-up of the European Study of interferon-beta-1b (EUSPMS) in secondary progressive multiple sclerosis – Interim report. Abstract from 22nd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis: 27.09.2006 - 30.09.2006.
Rio 2007	Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al.: Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: Daily clinical practice. J Neurol 2007, 254: 849-853.
La Mantia 2012	La Mantia L, Vacchi L, Di PC, Ebers G, Rovaris M, Fredr kson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2012, 1: CD005181.
La Mantia 2013	La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, Di PC, Ebers G, Fredr kson S et al.: Interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013, 84: 420-426.
Filippini 2013	Filippini G, Del GC, Vacchi L, D'Amico R, Di PC, Beecher D et al.: Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013.
La Mantia 2012 NCT00370071	NCT00370071: Open Label Study to Evaluate Effect, Safety and Tolerability of Betaferon Standard Dose of 250µg in Patients of Chinese Origin With Multiple Sclerosis.ClinicalTrials Gov [http://www.clinicaltrials.gov]
Rio 2007	Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al.: Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: Daily clinical practice. J Neurol 2007, 254: 849-853.
La Mantia 2006	La Mantia L, D'Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C: Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2006, 12: 476-480.
Siebert 2005	R J Siebert, D A Abernethy, Depression in multiple sclerosis: a review, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 469–475
Analiza ekonomiczna	
Kulakowska 2014	Kulakowska A, Bartosik-Psujek H, Hozejowski R. i wsp. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 5: 443–452)
Łobińska 2004	Łobińska A, Stelmasiak Z, Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2004; 38, 5: 361–366
Szmurło 2014	Szmurło D., Fundament T., Ziobro M. et al., Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients; Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 14(3), 451–458 (2014)
Pokorski 1997	Pokorski R.J., Long-Term Survival Experience Of Patients With Multiple Sclerosis; Journal of Insurance Medicine 1997;29(2):101-6
Tappenden 2001	Tappenden P., Chilcott J. O'Hagan T. et al., Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis; Report to the National Institute for Clinical Excellence. 2001. School of Health and Related Research (SchARR); Centre for Bayesian Statistics in Health Economics
Patzold 1982	Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. Acta Neurologica Scandinavica. 1982; 65(4):248–266
Pokorski	Pokorski R.J., Long-Term Survival Experience Of Patients With Multiple Sclerosis; Journal of Insurance Medicine 1997;29(2):101-6 1997
Fernandez 2012	Fernandez O, Aguera J, Izquierdo G, Milla'n-Pascual J, Ramioi TorrentaL, et al. (2012) Adherence to Interferon b-1b Treatment in Patients with Multiple Sclerosis in Spain. PLoS ONE 7(5)
AE Tecfidera 2014	Dworakowska I., Golicki D., Niewada M., Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego Analiza ekonomiczna; HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.; Warszawa 2014 – Analiza ekonomiczna Tecfider
Orme 2007	Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al., The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. Value in Health. 2007; 10(1):54–60
AE Avonex 2014	Analiza ekonomiczna Interferon beta-1a i.m. (Avonex®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego; Wersja 1.0; Kraków 27.01.2014 / 07.04.2014; HTA Consulting – Analiza ekonomiczna Avonex
Tappenden 2006	Tappenden P., McCabe C., Simpson E. et al.,The clinical effectiveness and cost-effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in the management of relapsing/remitting and secondary-progressive multiple sclerosis; The School of Health and Related Research, The University of Sheffield, England; 23rd October 2006; Agency for Healthcare Research and Quality 540 Gaither Road Rockville, Maryland 20850
CADTH 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b).
Raporty NICE	Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 312

	Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 320
	Teriflunomide for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 303
	Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 32
	Fingolimod for the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 254
	Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 127
Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	
HAS 2014	BETAFERON 250 µg /mL (interferon beta-1b), powder and solvent for solution for injection, powder in vial + solvent in pre-filled syringe + vial adaptor with needle B/15 (CIP code: 377 202-2), TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 2 June 2010.
PBAC 2007	Interferon Beta – 1b, injection set comprising 1 vial powder for injection 8,000,000 i.u. (250 micrograms) and solvent, Betaferon, PUBLIC SUMMARY DOCUMENT, March 2007
PTN 2012	H. Bartosik-Psujek, Algorytmy diagnostyczne i kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozсіяnym, Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 2, 76–83.
ABN 2009	ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists guidelines for prescribing in multiple sclerosis. ABN 2009, http://www.mstrust.org.uk/competencies/downloads/abn_ms_guidelines_2009_final.pdf [data ostatniego dostępu: 03.09.2015]
NICE 2014	NICE 2014. Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. NICE clinical guideline 186. http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/guidance-multiple-sclerosis-pdf [data ostatniego dostępu: 02.09.2015]
AAN 2002	American Academy of Neurology, 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
MS Coalition 2015	MS Coalition. The Use of Disease-Modifying Therapies In Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition 2014, http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color [data ostatniego dostępu: 02.09.2015]
CEM-Cat 2011	Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. Current Opinion in Neurology 2011; 24: 230-237.

14. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji
- Zał. 2. Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G 35)”
- Zał. 3. Dodatkowe punkty końcowe

Czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego

Autorzy badania *EU-SPMS 1998* prezentują również wyniki dla punktu końcowego: czas do wystąpienia progresji związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (ang. *time to becoming wheelchair-bound*), który zdefiniowano jako czas do osiągnięcia EDSS ≥ 7 punktów w analizowanym okresie obserwacji. Autorzy na podstawie oszacowań tablic przeżycia stwierdzają, iż oceniany czas do wystąpienia punktu końcowego był znacząco opóźniony - opóźnienie do 9 miesięcy w grupie INFB-1b vs PL (różnica wykazuje znamienność statystyczną od 12 miesiąca).

Tabela 54. Oszacowane prawdopodobieństwa nieosiągnięcia progresji EDSS ≥ 7 ; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	1 rok	2 rok	3 rok
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,96	0,89	0,77
	PL	358	0,90	0,81	0,66
Poziom istotności, p			0,0129	0,0094	0,0133

Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego

Jedynie w badaniu *EU-SPMS 1998* autorzy oceniali liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem przez pacjentów wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7) w analizowanym okresie obserwacji. Wynik otrzymanego ilorazu szans (OR = 0,61 (95% CI: 0,43; 0,89)) wskazuje na istotność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji w porównaniu z PL. A zatem szansa wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego w grupie INFB-1b stanowi 61% tej szansy w grupie komparatora. Obliczony parametr RR wynosi 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91), co oznacza zmniejszenie ryzyka wystąpienia omawianego punktu końcowego o 32% w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo. Oszacowany parametr NNT [13 (95% CI: 8; 50)] wskazuje na umiarkowaną istotność kliniczną otrzymanej różnicy.

Tabela 55. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia progresji niepełnosprawności związanej ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7); INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego (EDSS ≥ 7)							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	60 (16,7)	0,61 (0,43; 0,89)	0,68 (0,51; 0,91)	13 (8; 50)	Wysoka
	PL	358	88 (24,6)				

Aktywność rzutowa

Autorzy włączonych prób klinicznych (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) oceniali: roczny wskaźnik rzutów (ARR ang. *annual relapse rate*), czas do wystąpienia pierwszego rzutu, niewystąpienie rzutu, odsetek pacjentów z ciężkimi lub umiarkowanymi rzutami. Ponadto autorzy próby *NA-SPMS 2004* oceniali inne punkty końcowe związane z aktywnością rzutową, które z uwagi na mniejsze znaczenie nie zostały uwzględnione w analizie tj. czas trwania rzutu/pacjenta, rozkład ciężkości rzutów wśród pacjentów z rzutami, liczba rzutów przypadająca na pacjenta, liczba dni spędzonych na rzucie/pacjenta.

Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Autorzy obu włączonych badań przedstawili wyniki dla średniego rocznego wskaźnika rzutów (ARR) ocenianego w okresie obserwacji do 3 lat ogółem. Dodatkowo w próbie europejskiej podano dane odnośnie poszczególnych ARR dla 1, 2 i 3 roku. Natomiast w próbie *NA-SPMS 2004* dodatkowo przedstawiono dane dla rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów. Średni ARR zarówno w badaniu *EU-SPMS 1998*, jak i *NA-SPMS 2004* jest znacznie mniejszy w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy PL. Autorzy badań podają, iż średni roczny wskaźnik rzutów w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (*EU-SPMS 1998*) i o 43% (*NA-SPMS 2004*) względem placebo. Jak wiadomo z upływem czasu (wzrostem zaawansowania choroby) oceniany parametr (ARR) maleje w obu grupach.

Tabela 56. Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średni ARR	MD (95% CI)	p	GRADE
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,44	-0,20 (-0,31; -0,09)	0,0002	Wysoka
	PL	358	0,64			
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	0,16	-0,12 (-0,21; -0,03)	0,009	Wysoka
	PL	308	0,28			
Wynik metaanalizy	Fixed effects WMD Pooled effect size WMD = -0,15 (95% CI = -0,22; -0,09) Z test p (theta=1)<0,0001					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 1,2793 (df = 1) p = 0,2580 I ² (inconsistency) = 21,83%					

Tabela 57. Średni roczny wskaźnik rzutów dla 1, 2 i 3 roku wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	Średni ARR	MD (95% CI)	p	GRADE
1 rok						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,57	-0,25 (-0,44; -0,06)	0,0095	Wysoka
	PL	358	0,82			
2 rok						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,35	-0,12 (-0,22; -0,02)	0,0201	Wysoka
	PL	358	0,47			
3 rok						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	0,24	-0,11 (-0,26; 0,04)	0,1624	Wysoka
	PL	358	0,35			

Jak widać na podstawie powyższych danych, dla pierwszego i drugiego roku otrzymano wynik istotny statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (odpowiednio MD (1 rok) = -0,25 (95% CI: -0,44; -0,06) oraz MD (2 rok) = -0,12 (95% CI: -0,22; -0,02)), natomiast dla trzeciego roku nie odnotowano znamienności statystycznej wyniku (p=0,1624). Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich końcowych (ARR ogółem) wynosi -0,15 (95% CI: -0,22; -0,09) i jest znamienna klinicznie i statystycznie na korzyść INFB-1b (p<0,0001). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (Cochrane Q = 1,2793, df=1, p=0,2580).

Tabela 58. Średni roczny wskaźnik ciężkich lub umiarkowanych rzutów (ARRC/U) wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średni ARRC/U	MD (95% CI)	p	GRADE
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	317	0,10	-0,09 (-0,17; -0,01)	0,022	Średnia [^]
	PL	308	0,19			

[^]nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych

Obliczona różnica średnich końcowych rocznego wskaźnika ciężkich lub umiarkowanych rzutów wynosi -0,09 95% CI: -0,17; -0,01) i wykazuje znamienność statystyczną (p=0,022) i kliniczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b).

Czas do wystąpienia pierwszego rzutu

Zarówno w badaniu EU-SPMS 1998, jak i NA-SPMS 2004 oceniano czas do wystąpienia pierwszego rzutu w dniach na podstawie krzywych Kaplana-Meiera w okresie obserwacji do 3 lat. W pracy NA-SPMS 2004 autorzy podają, iż wynik jest podany w postaci mediany jako czas do 30% kwantyla dla wystąpienia rzutu. Na podstawie danych podanych w publikacjach, w obu badaniach czas do wystąpienia pierwszego rzutu był znacznie wydłużony w grupie analizowanej interwencji (mediana wynosiła 644 dni vs 403 dni dla porównania INFB-1b vs PL w badaniu EU-SPMS 1998 oraz 1051 dni vs 487 dni w badaniu NA-SPMS 2004). W obu badaniach różnice pomiędzy grupami INFB-1b vs PL były znamienne statystycznie (p wynosiło od 0,003 do 0,01).

Tabela 59. Czas do wystąpienia pierwszego rzutu wraz z podaną istotnością statystyczną; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Mediana czasu do wystąpienia pierwszego rzutu [dni]	p	GRADE
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	644	0,0030	Wysoka
	PL	358	403		
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	1051	0,010	Wysoka
	PL	308	487		

Niewystąpienie rzutu

W obu badaniach (EU-SPMS 1998 i NA-SPMS 2004) oceniano również liczby i odsetki pacjentów, u których nie zaobserwowano rzutu (niewystąpienie rzutu) w czasie trwania badania (do 3 lat). Wykazano, iż częstość niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat trwania badania jest istotnie większa u pacjentów w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy PL zarówno w badaniu europejskim (46,1% vs 37,4%), jak i w badaniu NA-SPMS 2004 (71% vs 62%). Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań, iloraz szans niewystąpienia rzutu dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym okresie obserwacji wynosi 1,46 (95% CI: 1,17; 1,83). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,0008) na korzyść INFB-1b. A zatem szansa niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,46 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie PL. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr RB (*relative benefit*) wynosi 1,18 (95% CI: 1,07; 1,30) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. Oznacza to, że korzyść niewystąpienia rzutu w grupie INFB-1b jest 1,18 razy wyższa od analogicznej korzyści w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 12 (95% CI: 8; 28), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 12 pacjentów INFB-1b zamiast PL aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek niewystąpienia rzutu w okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Tabela 60. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans niewystąpienia rzutu; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Niewystąpienie rzutu							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	166 (46,1 [^])	1,46 (1,17; 1,83)	1,18 (1,07; 1,30)	12 (8; 28)	Wysoka
	PL	358	134 (37,4 [^])				
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	226 (71)	1,46 (1,17; 1,83)	1,18 (1,07; 1,30)	12 (8; 28)	Wysoka
	PL	308	192 (62)				
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 1,46 (95% CI = 1,17; 1,83) Z test p (theta=1)=0,0008						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,0437 (df = 1) p = 0,8344 I ² (inconsistency) = 0,0%						

Ciężkie lub umiarkowane rzuty

W badaniach EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 oceniano również liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie lub umiarkowane rzuty w okresie obserwacji do 3 lat w ocenie lekarza prowadzącego. W grupie analizowanej interwencji odnotowano istotnie mniejszą częstość wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów w porównaniu do grupy PL (43,6% vs 53,1% w badaniu europejskim oraz 21% vs 30% w badaniu amerykańskim) w analizowanym okresie obserwacji. Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań, iloraz szans wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów dla porównania INFB-1b vs PL w analizowanym okresie obserwacji wynosi 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie (p=0,0004) na korzyść INFB-1b. A zatem szansa wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 66%

analogicznej szansy w grupie PL. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników. Obliczony parametr RR (*relative risk*) wynosi 0,78 (95% CI: 0,68; 0,90) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji. Oznacza to, że ryzyko wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w grupie INFB-1b stanowi 78% analogicznego ryzyka w grupie kontrolnej. Parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 8; 25), co oznacza, iż należy leczyć dodatkowo 11 pacjentów INFB-1b zamiast PL aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkiego lub umiarkowanego rzutu w okresie do 3 lat. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Tabela 61. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich lub umiarkowanych rzutów; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Ciężkie lub umiarkowane rzuty							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	360	157 (43,6)	0,66 (0,53; 0,83)	0,78 (0,68; 0,90)	11 (8; 25)	Wysoka
	PL	358	190 (53,1)				
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	66 (21)				
	PL	308	91 (30)				
Wynik metaanalizy	Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland) Pooled OR = 0,66 (95% CI = 0,53; 0,83) Z test p (theta=1)=0,0004						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q = 0,1314 (df = 1) p = 0,7169 I ² (inconsistency) = 0,0%						

Zmiany w obrazie MRI

W analizowanych eksperymentach (*EU-SPMS 1998* i *NA-SPMS 2004*) analizowano punkty końcowe dotyczące zmian w obrazie MRI mózgu: zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych względem wartości wyjściowych ocenianych rocznie oraz nowe aktywne zmiany lub brak zmian w obrazie MRI wzmacnianym gadolinem ocenianych miesięcznie.

Zmiana objętości/powierzchni zmian w obrazach T2 zależnych MRI

W badaniach włączonych do niniejszego przeglądu oceniano średnie bezwzględne i procentowe zmiany objętości (*EU-SPMS 1998*) lub powierzchni (*NA-SPMS 2004*) zmian demielinizacyjnych uwidocznionych w obrazach T2-zależnych magnetycznego rezonansu w analizowanym okresie obserwacji (do 3 lat). Badanie MRI było dokonywane u pacjentów co roku. Autorzy badania europejskiego odnotowali znaczące zmniejszenie się średniej objętości zmian T2 MRI w grupie interferonu beta-1b ($p < 0,0001$). W grupie PL zaobserwowano 8% zwiększenie się średniej objętości tych zmian, a w grupie INFB-1b 5% zmniejszenie się średniej objętości zmian w obrazie T2-zależnym MRI w analizowanym okresie obserwacji (interim analysis).

Widoczne jest, iż w każdym roku obserwuje się redukcję średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych w grupie INFB-1b, natomiast zwiększenie tych zmian w grupie PL. Wszystkie obliczone na podstawie wyników europejskiego badania różnice średnich zmian TLV względem wartości wyjściowych są znamienne statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. Różnica średnich bezwzględnych zmian TLV względem *baseline* dla ostatniej wizyty wynosi -4,89 (95% CI: -6,09; -3,69), a różnica procentowych zmian dla tego punktu końcowego wynosi -17,51 (95% CI: -21,71; -13,31) i jest znamienna statystycznie na korzyść INFB-1b ($p < 0,0001$).

Tabela 62. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany TLV względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Mediana**	GRADE
Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm³]: rok 1*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-1,22 (4,19)	-2,53 (-3,20; -1,86)	-0,77	Wysoka#
	PL	344	1,31 (4,82)		0,30	
Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm³]: rok 2*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-1,53 (5,99)	-3,83 (-4,85; -2,81)	-1,06	Wysoka#

	PL	344	2,30 (7,58)		0,40	
Bezwzględne zmiany TLV względem baseline [cm3]: rok 3*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-0,61 (7,32)	-4,87 (-6,09; -3,65)	-0,73	Wysoka#
	PL	344	4,26 (8,97)		1,79	
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-0,73 (6,99)	-4,89(-6,09; -3,69)	-0,74	Wysoka#
	PL	344	4,16 (8,94)		1,70	
Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 1*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-3,71 (17,12)	-7,31 (-9,66; -4,96)	-4,94	Wysoka#
	PL	344	3,60 (14,31)		1,64	
Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 2*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-4,77 (24,97)	-12,54 (-16,14; -8,94)	-6,92	Wysoka#
	PL	344	7,77 (23,31)		2,42	
Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: rok 3*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-1,61 (25,75)	-17,62 (-22,01; -13,23)	-5,24	Wysoka#
	PL	344	16,01 (32,68)		10,98	
Procentowe zmiany TLV względem baseline [%]: ostatnia wizyta*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	346	-2,14 (24,57)	-17,51 (-21,71; -13,31)	-5,34	Wysoka#
	PL	344	15,37 (31,30)		9,67	

*Dane zaczerpnięte z publikacji Miller 1999, #Nie zachowana analiza ITT; **p<0,0001

W badaniu NA-SPMS 2004 przeprowadzono ocenę powierzchni zmian w obrazie T2 zależnym rocznego MRI w okresie obserwacji do 3 lat. w ocenie średnich zmian powierzchni defektów w obrazie T2 MRI efekt leczenia INFB-1b był znamieny. Obserwuje się istotnie większe zwiększenie powierzchni zmian w grupie placebo w porównaniu do grupy INFB-1b. Z uwagi na brak wartości SD (SE) i nieprecyzyjne podanie wartości p niemożliwe było dokładne obliczenie MD wraz z podaniem przedziału ufności. Jednak widać, iż różnica średnich bezwzględnych zmian powierzchni zmian T2 MRI względem wartości wyjściowych wynosi 5,3, natomiast różnica średnich procentowych zmian wynosi 10,3 i jest znamienna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji (p<0,001).

W pracy Kappos 2004 autorzy porównali wyniki obu badań dla mediany procentowej zmiany defektów (zmian demielinizacyjnych) względem wartości wyjściowych w obrazie T2-zależnym MRI. Wyniki dla porównania INFB-1b vs PL wynosiły -6,91 vs 2,96 (EU-SPMS 1998) oraz 0,42 vs 10,9 (NA-SPMS 2004). Autorzy komentują, iż leczenie interferonem beta-1b w obu próbach klinicznych było równie efektywne w zmniejszeniu się aktywności choroby w pomiarach MRI.

Tabela 63. Roczna analiza MRI: Bezwzględne i procentowe średnie zmiany powierzchni zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich zmian dla okresu do 3 lat; INFB-1b vs PL (NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana	Mediana	p	GRADE
Bezwzględna zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem baseline [cm2]						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	1,07	0,04	<0,001	Średnia [^]
	PL	308	6,37	2,34		
Procentowa zmiana powierzchni zmian T2 MRI względem baseline [%]						
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	317	5,6	0,4	<0,001	Średnia [^]
	PL	308	15,9	10,9		

[^]nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych

Nowe aktywne zmiany/brak zmian w obrazie MRI

W badaniu EU-SPMS 1998 (Miller 1999) przedstawiono kumulacyjne liczby nowych lub powiększających się zmian obliczonych od wartości wyjściowych dla pacjentów z rocznym skanem MRI dla 1, 2 i 3 roku. Istotnie większa liczba nowych lub powiększających się zmian w obrazie T2 zależnym MRI była obserwowana w grupie PL w porównaniu do grupy leczonej interferonem beta-1b. Średnia i mediana zmniejszenia liczby nowych lub powiększających się zmian w grupie INFB-1b vs PL wynosiły odpowiednio 57% i 70% podczas 3 letniego okresu obserwacji. Otrzymana różnica średnich dla kumulacyjnych liczb nowych lub powiększających się zmian liczonych od wartości wyjściowej wynosi -5,05 (95% CI: -6,48; -3,62) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść analizowanej interwencji (INFB-1b) (p<0,0001).

Tabela 64. Roczna analiza MRI: kumulacyjna średnia liczba nowych lub powiększających się zmian względem wartości wyjściowych wraz z obliczoną różnicą średnich ; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Mediana**	GRADE
Kumulacyjna liczba nowych lub powiększających się zmian względem baseline: rok 3*						
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	350	3,77 (7,47)	-5,05 (-6,48; -3,62)	1,5	Wysoka#
	PL	345	8,82 (11,3)		5,0	

W obu włączonych badaniach analizowano również nowe aktywne zmiany pojawiające się w obrazie MRI wzmacnianym kontrastem w mniejszych kohortach pacjentów, u których wykonywano badania MRI co miesiąc (125 pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 oraz 163 pts w badaniu NA-SPMS 2004).

Tabela 65. Średnia liczba nowych aktywnych zmian w obrazie MRI; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	średnia (SD)	MD (95% CI)	Mediana	p	GRADE
Okres obserwacji 1-6 miesięcy**							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	64	3,57 (10,24)	-6,67 (-11,02; -2,32)	0,0	<0,0001	Średnia#
	PL	61	10,24 (14,14)		5,0		
Okres obserwacji 19-24 miesięcy**							
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	64	1,55 (5,19)*	-5,53 (-8,58; -2,48)	0,0	0,0008	Średnia#
	PL	61	7,08 (11,05)*		2,0		
Roczny wskaźnik nowych aktywnych zmian: 3 lata**							
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	54 [^]	6,4	-12,30 (-20,42; -4,18)	bd	0,003 [^]	Średnia#
	PL	55 [^]	18,7				

*względem 18 miesiąca;**Dane zaczerpnięte z publikacji Miller 1999; #Nie zachowana analiza ITT; [^]dane zaczerpnięte z raportu FDA (Unger 2000)

Na podstawie danych z badania europejskiego możliwe było obliczenie różnicy średnich końcowych dla nowych aktywnych zmian dla dwóch ww. okresów obserwacji, która wyniosła -6,67 (95% CI: -11,02; -2,32) dla okresu od 1 do 6 miesiąca oraz -5,53 (95% CI: -8,58; -2,48) dla 19-24 miesiąca. Oba wyniki wykazują znamienności statystyczne na korzyść analizowanej interwencji, świadczące o istotnym zmniejszeniu się (o odpowiednio ok. 65% i ok. 78%) średniej kumulacyjnej liczby nowych zmian w obrazie MRI w grupie INFB-1b względem grupy komparatora. Dodatkowo autorzy odnotowali dla dwóch okresów obserwacji zmniejszenie się odpowiednio o średnio 67% i 88% kumulacyjnej liczby ciągle aktywnych zmian w obrazie MRI w grupie analizowanej interwencji (dane z publikacji Miller 1999).

W pracy post-hoc Kappos 2004 autorzy porównali dane z włączonych do niniejszej analizy dwóch prób klinicznych, dotyczące średniej liczby nowych zmian wzmacnionych gadolinem dla okresu 1-6 miesięcy (kohorta pacjentów z często wykonywanymi skanami MRI).

Tabela 66. Średnia liczba i % zmniejszenie się nowych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Badanie	Interwencja	N	średnia	% redukcja	GRADE
Okres obserwacji 1-6 miesięcy**					
EU-SPMS 1998 (II A)	INFB-1b	64	3,53	67%	Średnia#
	PL	61	10,63		
NA-SPMS 2004 (II A)	INFB-1b	54 [^]	1,41	83%	Średnia#
	PL	55 [^]	8,40		

**Dane zaczerpnięte z publikacji Kappos 2004; [^]dane zaczerpnięte z raportu FDA (Unger 2000), #nie zachowana analiza ITT;

W obu eksperymentach odnotowano istotne zmniejszenie się liczby nowych zmian wzmacnianych gadolinem w obrazie MRI wskutek leczenia interferonem beta-1b (67% i 83% odpowiednio w badaniu europejskim i amerykańskim), co potwierdza iż analizowana interwencja wpływa na redukcję akumulacji nowych zapalnych ognisk u pacjentów z SPMS, a w konsekwencji może korzystnie oddziaływać na progresję utrzymującej się niepełnosprawności neurologicznej oraz aktywności rzutowej.

