



IGNORANTIA NOCET

Lemtrada[®] (alemtuzumab) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Genzyme Therapeutics Limited

Warszawa, 27 kwietnia 2015

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 27 kwietnia 2015 roku analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie MZ-PLR-4610-852(5)/MKR/14. Pierwotnie analiza została zakończona 10 września 2014 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeglądy systematyczne - publikacji do oceny jakości życia, innych analiz ekonomicznych; ⊗ Gromadzenie danych wejściowych do modelu; ⊗ Modelowanie; ⊗ Analizy – wrażliwości, progowe; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Wnioski i dyskusja
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeglądy systematyczne - publikacji do oceny jakości życia, innych analiz ekonomicznych; ⊗ Gromadzenie danych wejściowych do modelu

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Genzyme Therapeutics Limited, która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	13
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Profil bezpieczeństwa	17
5.3. Jakość życia.....	17
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	17
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	18
5.3.3. Publikacje oceniające jakość życia wykorzystane w analizie	18
6. Technika analityczna.....	20
7. Analiza kosztów.....	20
7.1. Koszty leków	22
7.1.1. Alemtuzumab	22
7.1.2. Interferon beta-1a.....	22
7.2. Koszty podania leku i premedykacji.....	24

7.2.1. Alemtuzumab	24
7.2.2. Interferon beta-1a.....	25
7.3. Koszty diagnostyki i monitorowania.....	26
7.3.1. Alemtuzumab	26
7.3.2. Interferon beta-1a.....	28
7.4. Koszty leczenia rzutu choroby.....	28
7.5. Koszty leczenia objawowego.....	31
7.6. Koszty pośrednie.....	33
8. Modelowanie.....	35
8.1. Struktura modelu.....	35
8.2. Przeżycie	38
8.3. Niepełnosprawność w skali EDSS.....	39
8.4. Roczna częstość rzutów.....	42
8.5. Jakość życia.....	44
8.5.1. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia	44
8.5.2. Wpływ występowania rzutów choroby na jakość życia	47
8.5.3. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia w perspektywie społecznej.....	48
8.6. Dyskontowanie.....	50
8.7. Założenia i dane wejściowe.....	50
8.8. Walidacja modelu.....	59
9. Wyniki analizy.....	59

9.1. Analiza kosztów konsekwencji	59
9.2. Analiza kosztów-użyteczności	60
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	61
11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	75
11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej (liczbowej)	76
11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	78
12. Analiza progowa	80
13. Ograniczenia i założenia	92
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	95
15. Dyskusja	96
16. Załączniki	99
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	99
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	99
16.1.2. Strategia wyszukiwania	100
16.1.3. Selekcja badań	100
16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	101
16.1.5. Metodyka i wyniki włączonych badań do oceny jakości życia chorych	102
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	107
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	107
16.2.2. Strategia wyszukiwania	107

16.2.3. Selekcja badań.....	108
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	109
16.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	110
16.3. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych	111
16.4. Progresja choroby po zaprzestaniu leczenia według publikacji <i>Siger 2011</i>	111
16.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej. 113	
16.6. Wartości wskaźnika CPI dla lat 2002 – 2013.....	114
17. Spis tabel	115
18. Spis rysunków.....	120
19. Bibliografia.....	122

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ALM	alemtuzumab
AOTMIT / AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASDK	ambulatoryjne świadczenia diagnostyczne kosztochłonne
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CH	cena hurtowa
CHPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CPI	ang. <i>consumer price index</i> – wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon beta-1a s.c.
i.m.	łac. <i>intramuscularis</i> – domięśniowo
Interferon beta-1a	interferon beta-1a s.c.
GUS	Główny Urząd Statystyczny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MSFC	ang. <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> – skala oceny funkcji poznawczych w przebiegu SM
p.	perspektywa
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	program lekowy
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
s.c.	łac. <i>sub cutaneum</i> - podskórnice

Skrót	Rozwinięcie
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SM	łac. <i>sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozsiane
TTO	ang. <i>Time Trade-Off</i> – metoda handlowania czasem
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce alemtuzumabu (Lemtrada®) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, finansowanego w *Wykazie refundowanych leków* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego), z perspektywy wspólnej obejmującej płatnika publicznego i świadczeniobiorcę (pacjenta) oraz z perspektywy społecznej. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano alemtuzumab z interferonem beta-1a s.c. (interferonem beta-1a podawanym podskórnym), tj. z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*.

Z uwagi na wykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano alemtuzumab z interferonem beta-1a s.c.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model deterministyczny. W modelu deterministycznym uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia (dla którego w *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań). Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: zmianę stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej), roczną częstość rzutów choroby. Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o jakości życia w zależności od stanu zdrowia chorych, które oszacowano za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

W analizie, w celu oceny obciążenia finansowego, związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów. W perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej uwzględniono koszty leków; koszty podania leków i premedykacji; koszty diagnostyki i monitorowania; koszty leczenia rzutu choroby; koszty leczenia objawowego. W perspektywie społecznej dodatkowo uwzględniono koszty pośrednie.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted content]

[Redacted text block]

Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

Perspektywa społeczna

[Redacted text block]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie alemtuzumabu zamiast interferonu beta-1a s.c może przyczynić się do uzyskania korzystniejszych efektów zdrowotnych, generując przy tym oszczędności we wszystkich rozpatrywanych perspektywach. W przypadku leczenia chorych na stwardnienie rozsiane **terapia alemtuzumabem jest dominująca względem terapii interferonem beta-1a s.c.**

Finansowanie alemtuzumabu u dorosłych pacjentów w I linii leczenia stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-remisyjnym przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej chorobie. Rozpoczęcie finansowania opóźni rozwój choroby pozwalając chorym dłużej cieszyć się sprawnością i samodzielnością. Stosowanie alemtuzumabu ma także korzystny wpływ na poprawę jakości życia chorych.

Przy zaproponowanej cenie zbytu netto preparatu Lemtrada®, alemtuzumab jest technologią dominującą. Osiągnięcie przez współczynnik ICUR wartości progu opłacalności (ustalonego na poziomie 119 577 PLN, tj. 3 x PKB per capita) zachodziłoby dopiero dla znacznie wyższej ceny zbytu netto.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce alemtuzumabu (nazwa handlowa Lemtrada®) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, finansowanego w Wykazie refundowanych leków regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwanego dalej Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków) w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego. Wnioskowane będzie włączenie terapii alemtuzumabem do już istniejącego Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35) – w ramach, którego obecnie finansowane jest leczenie interferonem beta i octanem glatirameru. Obecnie alemtuzumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- * dorośli chorzy na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w I linii leczenia.

Interwencja:

- * alemtuzumab (ALM).

Komparator:

- * interferon beta-1a s.c. (IFN, interferon beta-1a¹).

Wyniki:

- * efekty zdrowotne mające bezpośredni wpływ na jakość życia:

¹ W analizie interferon beta-1a s.c. tj. interferon beta-1a podawany podskórnym skrótko określano jako interferon beta-1a. Określenie interferon beta-1a w niniejszej analizie zawsze dotyczy interferonu beta-1a s.c., nigdy postaci podawanej domięśniowo (interferon beta-1a i.m.).

- ⊕ zmiany stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej);
- ⊕ roczna częstość rzutów choroby.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [19]. W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki badań, odnalezionych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo, w których komparatorem dla alemtuzumabu był interferon beta-1a. Badania te posłużyły również do wykonania analizy ekonomicznej.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla alemtuzumabu względem interferonu beta-1a, w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, w warunkach polskich. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: zmianę stopnia niepełnosprawności w skali EDSS oraz roczną częstość rzutów choroby. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [19] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model deterministyczny zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników analizy podstawowej oraz wszelkich wariantów analiz wrażliwości wyznaczono progową cenę zbytu netto Lemtrada®, gwarantującą opłacalność kosztową (wartość ICUR nie przekraczającą przyjętego progu opłacalności).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [47], zwanym dalej *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [51]),
- ⊗ z perspektywy wspólnej – obejmującej perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę świadczeniobiorcy, czyli pacjenta [47].

Dodatkowo, z uwagi na fakt, że choroba powoduje obniżenie jakości życia osób z najbliższego otoczenia chorych oraz generuje znaczące koszty pośrednie, analizę wykonano także z perspektywy rozszerzonej względem perspektywy wspólnej, tak aby obejmowała wszystkie wymienione konsekwencje choroby. Analizę wykonano więc dodatkowo:

- ⊗ z perspektywy społecznej.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 47].

W związku z tym, że efekty terapii mogą mieć dożywotni wpływ na jakość ich życia, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej (szczegóły przedstawiono w rozdziale 8.2).

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim alemtuzumabu z komparatorem skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych *CAMMS223* oraz *CARE MS I* [19] dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstości rzutów choroby, w tym rocznej częstości rzutów w czasie 24, 36 miesięcy i 80,6 miesięcy;
- ⊗ ocena stopnia niepełnosprawności w skali EDSS:
 - ⊕ stałe narastanie stopnia niepełnosprawności w czasie 24, 36 miesięcy i 80,6 miesięcy;
 - ⊖ redukcja narastania niepełnosprawności w czasie 36 miesięcy;
 - ⊖ zmiana oceny w skali EDSS w czasie 24, 36, 60 miesięcy;
- ⊗ częstość rzutów i stałe narastanie niepełnosprawności (aktywność choroby) w czasie 24 i 36 miesięcy;
- ⊗ ocena aktywności choroby w skali MSFC² w czasie 24 miesięcy;
- ⊗ zmiany w obrazie MRI³ w czasie 24 i 36 miesięcy.

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem publikacji do oceny jakości życia, spośród powyższych punktów końcowych, zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS oraz roczna częstość rzutów choroby okazały się punktami mającymi istotny wpływ na jakość życia chorych (i ich otoczenia). Różnice między porównywanymi technologiami miały w tych punktach charakter istotny statystycznie.

Podsumowując, w niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano następujące punkty końcowe:

- ⊗ zmiana stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (badanie *CAMMS223* i *CARE MS I*),
- ⊗ roczna częstość rzutów choroby (badanie *CAMMS223* i *CARE MS I*).

² ang. *Multiple Sclerosis Functional Composite* – skala oceny funkcji poznawczych w przebiegu SM

³ ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [19] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych w stopniu ciężkim, wymagających leczenia⁴. Oznacza to, że koszty leczenia działań niepożądanych dla chorych leczonych ALM i IFN są porównywalne. W analizie przyjęto, koszty te są uwzględnione w ramach kategorii koszty leczenia objawowego (rozdział 7.5).

Należy podkreślić, że celem zaproponowanego monitorowania stanu zdrowia chorych jest m.in. wczesne wykrycie najczęściej występujących działań niepożądanych, co w praktyce klinicznej może ograniczyć ich występowanie w postaci ciężkiej.

Z przedstawionych wyżej powodów nie modelowano występowania działań niepożądanych i kosztów z nimi związanych – były one nieróżniące dla porównywanych technologii.

5.3. Jakość życia

5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia odnaleziono 19 publikacji łączących jakości życia ze stanem zdrowia chorych. W 18 z tych publikacji odnaleziono zależność jakości życia chorych od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (w tym w 12 publikacjach przedstawiono dodatkowo informacje o obniżaniu jakości życia w przypadku wystąpienia rzutu choroby). W jednej z odnalezionych publikacji wskazano zależność jakości życia opiekunów od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS.

Metodykę i wyniki przedstawione w odnalezionych badaniach przedstawiono w rozdziale 16.1.5.

⁴ Zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją działań niepożądanych, działania w stopniu 1. i 2. są działaniami w stopniu łagodnym i umiarkowanym. Najczęściej nie wymagają one leczenia. Natomiast działania w stopniu 3. i 4., to działania w stopniu ciężkim i zagrażającym życiu lub zagrażające upośledzeniem lub niezdolnością do pracy. Wymagają one hospitalizacji pacjenta lub jej przedłużenia z zastosowaniem leczenia, w celu uniknięcia trwałych ubytków na zdrowiu, a także inne zdarzenia wymagające interwencji medycznej. Stopień 5. działań niepożądanych oznacza zgon [16]. W związku z powyższym, działania niepożądane występujące u chorych w stopniu co najmniej 3, określano jako ciężkie, zaś w stopniu niższym niż 3. jako łagodne.

5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których byłaby przedstawiona ocena jakości życia chorych w formie użytecznej na potrzeby niniejszej analizy (np. ocena jakości życia za pomocą metody EQ-5D⁵, TTO⁶), jakość życia chorych nie była przedmiotem badań *CAMMS223* oraz *CARE MS I*.

5.3.3. Publikacje oceniające jakość życia wykorzystane w analizie

Badania odnalezione w *Analizie klinicznej* zawierały wykorzystane w niniejszej analizie informacje mówiące o zmianie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS oraz rocznej częstość rzutów choroby.

W modelu wykorzystano wartości średnie zmian stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i częstość rzutów choroby, bez podziału na podgrupy badanej populacji, gdyż uznano, że wykonany w oparciu o te dane model będzie cechował się maksymalną prostotą oraz będzie zgodny z charakterystyką populacji docelowej (w ramach której również można wydzielić podgrupy, jednak w analizie uwzględniono całą populację docelową).

Wykorzystanie średnich wartości ocenianych w badaniach klinicznych punktów końcowych wymagało określenia ich średniego wpływu na jakość życia – który w modelu określano na podstawie wartości parametrów dopasowania liniowego do danych z badań.

W literaturze dostępnych jest wiele metod oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane. Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [32]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można

⁵ ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach

⁶ ang. *Time Trade-Off* – metoda handlowania czasem

odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W przypadku określenia wpływu zmian stopnia niepełnosprawności w skali EDSS na jakość życia chorych w analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji *Putzki 2009* [44].

O wyborze tej publikacji do analizy podstawowej zdecydowało kilka czynników. Przede wszystkim wstępnie analizowano to jaki wpływ na wyniki miałyby uwzględnienie każdej publikacji. Wykorzystanie publikacji *Putzki 2009* daje wynik wyznaczający medianę dla wyników uzyskanych dla wszystkich włączonych badań. Ponadto jest to jedna z nowszych publikacji, z wartościami jakości życia przypisanymi ośmiu wartościom stopnia niepełnosprawności w skali EDSS, co sprawia, że są to dane dość szczegółowe.

Jak wspomniano, w ramach prac nad niniejszą analizą sprawdzono jak wyglądałyby wyniki opłacalności, gdyby wykorzystano informacje z publikacji innych niż przyjęta w analizie podstawowej. Okazało się, że wartości skrajne uzyskano właśnie w przypadku wykorzystania danych z publikacji *Pan 2012* i *Parkin 2000*, dlatego zostały one wykorzystane w analizie wrażliwości.

Szczegóły dotyczące modelowania jakości życia chorych w zależności od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS przedstawiono w rozdziale 8.5.1.

W przypadku określenia wpływu występowania rzutów choroby na jakość życia chorych w analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji *Bell 2007* [3]. Na wartość z tej publikacji powoływano się jeszcze w dwóch innych publikacjach, co oznacza, że w analizie podstawowej przyjęto wartość występującą w trzech z dwunastu publikacji poruszających ten temat (najczęściej powtarzana wartość). Przy wyborze publikacji porównywano także m. in. wielkość badanej populacji i metodykę, ale nie stwierdzono większych różnic między alternatywnymi publikacjami. W analizie wrażliwości wykorzystano informacje z publikacji *Dorsey 2007* [13], które wskazywały na skrajnie niski spadek jakości życia chorych w przypadku wystąpienia rzutu choroby.

Szczegóły dotyczące modelowania jakości życia chorych w zależności od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS przedstawiono w rozdziale 8.5.2.

W przypadku określenia wpływu zmian stopnia niepełnosprawności w skali EDSS na mającą znaczenie w perspektywie społecznej jakość życia opiekunów chorych, wykorzystano informacje przedstawione w publikacji *Gani 2008* [18]. Była to jedyna odnaleziona publikacja na ten temat, więc została wykorzystana zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości.

Szczegóły dotyczące modelowania jakości życia opiekunów chorych w zależności od niepełnosprawności tych chorych przedstawiono w rozdziale 8.5.3.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjmowano zerową jakość życia chorych oraz brak obniżenia jakości życia ich opiekunów.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy skutecznością terapii alemtuzumabem a interferonem beta-1a, które wpływają na jakość życia chorych (i ich otoczenia – w perspektywie społecznej) – możliwe było wyrażenie efektów zdrowotnych porównywanych terapii w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość). W związku z powyższym możliwe było wykonanie analizy **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach tej analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), mówiący o koszcie uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) - zwanej dalej *Ustawą o refundacji* [52] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [47].

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono istotne koszty, związane ze zużyciem zasobów będącym następstwem zastosowania terapii alemtuzumabem bądź interferonem beta-1a w warunkach

polskiej praktyki klinicznej. Uwzględniono, występujące w zależności od obranej perspektywy, różnice w wielkościach kosztów w poszczególnych kategoriach kosztowych.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie. W wykonanej dodatkowo analizie, obejmującej perspektywę społeczną, uwzględniono także koszty pośrednie.

Dokładna analiza porównywanych technologii medycznych i aktualnej, polskiej praktyki klinicznej sprawiła, że w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztowe (dla obu wskazanych perspektyw, występują koszty we wskazanych kategoriach, choć ich wysokość może się różnić):

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leku i premedykacji;
- ⊕ koszty diagnostyki i monitorowania;
- ⊕ koszty leczenia rzutu choroby;
- ⊕ koszty leczenia objawowego.

W analizie wykonanej z perspektywy społecznej uwzględniono wszystkie wcześniej wskazane kategorie kosztowe oraz:

- ⊕ koszty pośrednie.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Analiza wyników badań klinicznych pozwoliła na wykluczenie występowania istotnych statystycznie różnic w występowaniu wymagających leczenia ciężkich działań i zdarzeń niepożądanych dla porównywanych terapii – z tego powodu różnica w kosztach leczenia ciężkich działań i zdarzeń niepożądanych nie występuje, a ta kategoria kosztowa została wykluczona z rozważań.

7.1. Koszty leków

7.1.1. Alemtuzumab

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Alemtuzumab w ramach *Programu lekowego* będzie podawany w dwóch kursach terapii. Pierwszy kurs terapii będzie trwać pięć dni, każdego dnia choremu podawane jest 12 mg alemtuzumabu (1 fiolka Lemtrada®). Drugi kurs terapii zaczyna się 12 miesięcy po zakończeniu pierwszego kursu i trwa trzy dni, każdego dnia podawane jest 12 mg alemtuzumabu (1 fiolka Lemtrada®). Taki schemat jest zgodny z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Lemtrada®* [5] i propozycją zapisów *Programu lekowego*, w ramach którego dostępna będzie terapia alemtuzumabem.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Należy podkreślić, że w analizie podstawowej przyjęto, że alemtuzumab podawany jest w tylko w trakcie dwóch kursów. Nie ma konieczności dłuższego stosowania alemtuzumabu.

7.1.2. Interferon beta-1a

Interferon beta-1a do podawania w iniekcji podskórnej jest substancją czynną leku Rebif®, refundowanego w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego*

(ICD-10 G 35) – opisanego w załączniku B.29. *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków* [38].

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie refundowanych leków*, Rebif® refundowany jest w dwóch prezentacjach, ale w analizie podstawowej, konserwatywnie uwzględniono tylko tańszą prezentację – Rebif® (12 x 0,5 ml), której cena hurtowa wynosi 4 205,23 PLN. W analizie wrażliwości sprawdzono jak na wyniki wpłynęłoby wykorzystanie droższej prezentacji Rebif® (4 x 1,5 ml), której cena hurtowa wynosi 4 288,59 PLN.

Tabela 3.
Charakterystyka kosztowa Rebif® - uwzględniona w analizie podstawowej

	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CH [PLN]
Rebif® (12 x 0,5 ml)	3 708,32	4 004,99	4 205,23

Źródło: opracowanie własne na podstawie [38, 52]

W opakowaniu prezentacji Rebif® (12 x 0,5 ml) znajduje się dwanaście ampułko-strzykawkę zawierających po 44 µg. Zawartość opakowanie pozwala na prowadzenie terapii przez każde kolejne cztery tygodnie aż do przerwania terapii – zgodnie z zaleceniami w każdym tygodniu terapii chorym należy trzykrotnie podawać dawkę 44 µg, nie licząc pierwszych czterech tygodni terapii, w których podaje się niższą dawkę (w pierwszym i drugim tygodniu terapii należy podać po trzy dawki 8,8 µg; w trzecim i czwartym należy podać po trzy dawki 22 µg, występuje konieczność utylizacji niewykorzystanej substancji czynnej) [6].

Koszt terapii z wykorzystaniem preparatu Rebif® w ujęciu miesięcznym oraz rocznym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Miesięczny i roczny koszt terapii preparatem Rebif®

Koszt miesięczny [PLN]	4 205,24	Koszt roczny [PLN]	54 855,85
-------------------------------	----------	---------------------------	-----------

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6, 38]

Należy podkreślić, że w analizie podstawowej interferon beta-1a podawany jest przez 8,9 lat. Według obecnych zapisów *Programu lekowego* nie ma ustalonych sztywnych ram czasowych dla maksymalnej długości terapii w *Programie lekowym*. Wcześniej (jeszcze na początku 2014) czas leczenia w *Programie lekowym* był ograniczony do 60 miesięcy – i w takim wymiarze terapia była realizowana przez zdecydowaną większość chorych. Obecnie takiego ograniczenia nie ma, więc założenie co do długości terapii stanowi pewne ograniczenie. W toku poszukiwań publikacji na podstawie, których można określić przybliżoną długość terapii interferonem beta-1a odszukano publikację *Ebers 2010* [15], w

której mediana terapii wynosiła 8,9 lat. Stąd przyjęte założenie dla niniejszej analizy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w badanie to dotyczyło interferonu beta-1b. Jednakże, ankietowani eksperci kliniczni wskazują na podobną skuteczność wszystkich obecnie stosowanych terapii (rozdział 16.3) dlatego przyjęto, że w obliczu nieodnalezienia publikacji skupiających się ściśle na interferonie beta-1a, najlepszym możliwym sposobem oszacowania długości terapii interferonem beta-1a jest przyjęcie, że będzie ona podobna do długości stosowania innego interferonu.

7.2. Koszty podania leku i premedykacji

7.2.1. Alemtuzumab

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

7.2.2. Interferon beta-1a

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rebif®*, preparat ten jest dostępny w postaci umożliwiającej samodzielne podanie. Z tego powodu w analizie przyjęto, że chorzy podają sobie interferon beta-1a samodzielnie, co nie generuje kosztów podania.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Rebif®* [6] aby zmniejszyć objawy grypopodobne związane ze stosowaniem Rebif® zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu preparatu.

W analizie przyjęto, że na każde podanie preparatu Rebif® będzie przypadało podanie dwóch tabletek (1 przed; 1 po podaniu) paracetamolu popularnego przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego. W analizie posługiwano się średnim kosztem tabletki paracetamolu, ustalonym na podstawie danych dostępnych w Internecie [30].

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

Roczny koszt premedykacji jest niewielki i minimalnie wpływa na wynik w perspektywie wspólnej i społecznej. Koszt ten nie występuje w perspektywie płatnika publicznego, więc w

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

7 [Redacted text]

7.5. Koszty leczenia objawowego

W przypadku stwardnienia rozsianego leczenie objawowe polega na łagodzeniu objawów choroby takich jak: spastyczność, osłabienie siły mięśni, ataksja i zaburzenia koordynacji, bóle, zaburzenia czynności pęcherza, zaparcie i nietrzymanie stolca, zaburzenia seksualne, zaburzenia psychiatryczne [11].

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* [1] wybór źródeł danych do szacowania zużywanych zasobów, pomiędzy danymi pierwotnymi, a wtórnymi, powinien odbywać się według określonych kryteriów. Należy do nich perspektywa analizy, udział danego składnika w koszcie inkrementalnym lub całkowitym, dostępność danych oraz równowaga między wiarygodnością wewnętrzną i zewnętrzną danych. Bezpośredni pomiar zużytych zasobów w leczeniu objawowym dla stwardnienia rozsianego należy uznać za proces niezwykle czasochłonny, wymagający zebrania danych na dużej grupie chorych przy wsparciu ekspertów klinicznych. Dane te należy więc uznać za trudno dostępne. Ponadto istnieje duże ryzyko, że zebrane w ten sposób dane zawierałyby także informacje o zasobach, których zużycie indukowane jest protokołem badania.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.6. Koszty pośrednie

Analizę wykonano także z perspektywy społecznej, która uwzględnia koszty pośrednie, do których należy zaliczyć koszty utraconej przez chorych produktywności oraz nieformalne koszty opieki ponoszone np. przez rodzinę chorego.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

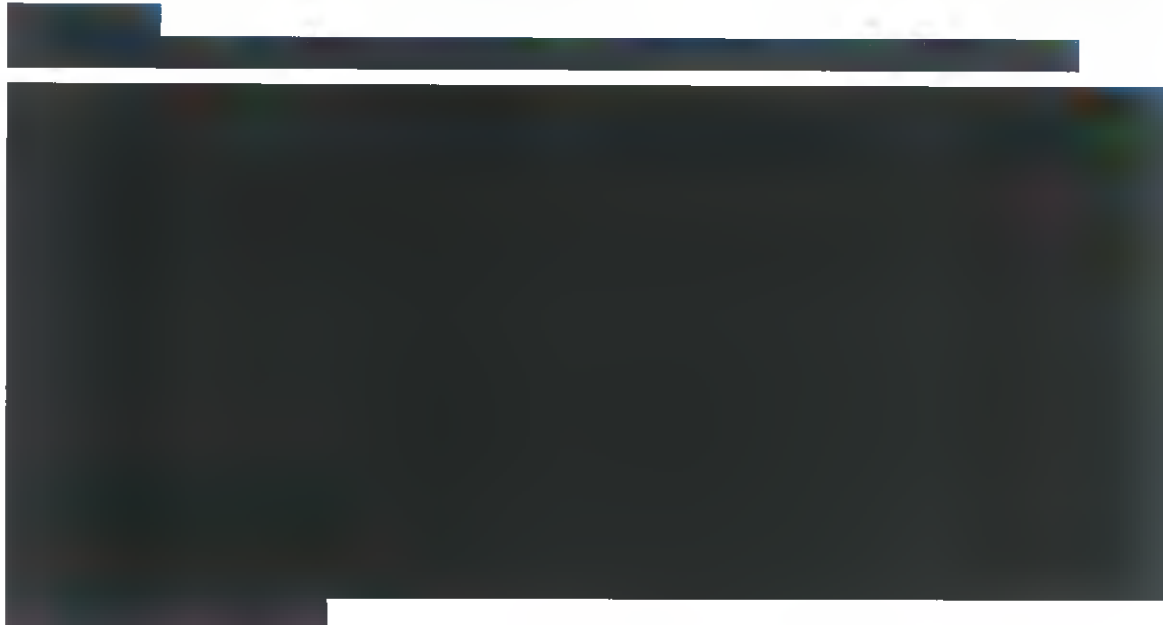
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania alemtuzumabu względem interferonu beta-1a wykonano model deterministyczny. Uznano, że ten typ modelu w najlepszy sposób pozwala w pełni wykorzystać dane z dostępnych badań klinicznych w sposób przejrzysty a przy tym wiarygodny.

Zasadniczym przedmiotem modelowania było określenie zachodzących w czasie zmian stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i rocznej częstości rzutów, dla obu porównywanych interwencji. Zarówno niepełnosprawność, jak i występowanie rzutów ma wpływ na jakość życia chorych i część kosztów, więc zależności te zostały uwzględnione w modelu.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. Spełniający te wymagania model oraz wszelkie obliczenia wykonano wykorzystując program MS Excel 2010.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

Szczegóły dotyczące poszczególnych elementów modelowania przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

8.2. Przeżycie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

8.3. Niepełnosprawność w skali EDSS

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted content]

⁹ Prognozy w tabeli i na rysunku pokazano jako przykład tylko dla pierwszych 8 lat. Należy podkreślić, że w modelu prognozy wykonano w całym horyzoncie analizy.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4. Roczna częstość rzutów

Roczna częstość rzutów została zamodelowana na podstawie przedstawionych w *Analizie klinicznej* wyników badań CAMMS223 i CARE MS I.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10 [Redacted text]

11 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.5.2. Wpływ występowania rzutów choroby na jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.5.3. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia w perspektywie społecznej

Niepełnosprawność chorych na stwardnienie rozsiane wpływa na jakość życia osób opiekujących się nimi. Obniżenie jakości życia opiekunów uwzględniono w perspektywie społecznej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.6. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych [1].

8.7. Założenia i dane wejściowe

Model oparto o najlepsze dostępne dane oraz poczynione racjonalne założenia. Wartości parametrów modelu oraz ich zakres zmienności wykorzystany w analizie wrażliwości, wraz ze źródłem przedstawiono poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.8. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników odnalezionych analiz odniesiono się w rozdziale poświęconym dyskusji (rozdział 15).

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki modelowania w postaci zestawienia kosztów i konsekwencji.

Za konsekwencje przyjęto efekt zdrowotny w postaci łącznej liczby lat życia od momentu rozpoczęcia terapii do zgonu, skorygowanych o jakość życia chorego w tym okresie. Za koszty przyjęto całkowite koszty, ponoszone w następstwie stosowanych terapii. Otrzymane wyniki zdyskontowano i przedstawiono w poniższych tabelach.

[Redacted content]

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

[Redacted content]





Analizę zakresu zmienności wartości wyników przeprowadzonej analizy przeprowadzono dla przedstawionej w rozdziale 10. jednokierunkowej analizy wrażliwości (w której pod uwagę brano zmiany wynikające z obrania skrajnych wartości przez jeden parametr) oraz dla przedstawionej w rozdziale 11. wielokierunkowej analizy wrażliwości (w której pod uwagę brano zmiany wynikające z obrania losowych wartości przez najważniejsze parametry).

9.2. Analiza kosztów-użyteczności

W celu wykonania dodatkowej analizy opłacalności, mającej na celu pokazanie pełniejszego obrazu wyników uzyskanych w drodze modelowania, posłużono się analizą kosztów-użyteczności.

Efektem analizy kosztów-użyteczności jest współczynnik ICUR, będący ilorazem inkrementalnych kosztów poniesionych w związku z zastosowaniem u chorych danej terapii, a inkrementalnymi efektami zdrowotnymi w postaci liczby lat życia chorego (liczonej od momentu rozpoczęcia terapii dożywno) skorygowanej o jakość życia w tym okresie, generowanym przez interwencję ocenianą lub komparator. W przypadku porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a jego przedstawianie nie jest zasadne gdyż terapia alemtuzumabem generuje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach, więc ICUR

przyjąłby ujemną wartość. Z tego powodu opierając się na wynikach analizy kosztów-konsekwencji określono charakter przyjmowany przez alemtuzumab względem interferonu beta-1a we wszystkich perspektywach. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.



Analizę zakresu zmienności wartości wyników przeprowadzonej analizy przeprowadzono dla przedstawionej w rozdziale 10. jednokierunkowej analizy wrażliwości (w której pod uwagę brano zmiany wynikające z obrania skrajnych wartości przez jeden parametr) oraz dla przedstawionej w rozdziale 11. wielokierunkowej analizy wrażliwości (w której pod uwagę brano zmiany wynikające z obrania losowych wartości przez najważniejsze parametry).

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na wyniki analizy. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która badała wpływ przyjęcia przez te parametry wartości skrajnych na wyniki końcowe –

określając przedział ich wartości. Wykorzystane w modelu parametry oraz uzasadnienie zakresu ich zmienności przedstawiono w rozdziale 8.7.

Jednokierunkowej analizie wrażliwości poddano wyniki analizy kosztów-konsekwencji oraz kosztów-użyteczności, czyli wartości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych oraz współczynnika ICUR. Wartość współczynnika ICUR przedstawiono w przypadkach gdy terapia alemtuzumabem skutkowała korzystniejszymi efektami zdrowotnymi przy wyższych kosztach, wtedy terapia alemtuzumabem jest opłacalna przy wartościach nieprzekraczających wartości progu opłacalności. Wartość współczynnika ICUR przedstawiono także w przypadkach gdy terapia alemtuzumabem skutkowała niższymi efektami zdrowotnymi przy niższych kosztach, wtedy terapia alemtuzumabem jest opłacalna przy wartościach przekraczających wartość progu opłacalności – sytuację taką zaznaczano wpisując wartość współczynnika ICUR w nawias. W sytuacjach dla których przedstawianie współczynnika ICUR nie jest zasadne tj. alemtuzumab jest technologią dominującą bądź zdominowaną względem interferonu beta-1a – zamiast wartości ICUR przedstawiono odpowiednią informację.

Wyniki przedstawiono w podziale na perspektywy: płatnika publicznego, wspólną i społeczną.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy we wszystkich rozpatrywanych perspektywach mają następujące parametry¹²:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, przyjęcie dowolnej wartości w ramach dozwolonego zakresu nie spowoduje zmiany wartości inkrementalnych kosztów bądź inkrementalnych efektów zdrowotnych o więcej niż 20%.

¹²W swoim zakresie wartości mogą zmieni wartość inkrementalnych kosztów i/lub efektów zdrowotnych o co najmniej 20% względem wartości z analizy podstawowej

W poniższych tabelach podsumowano liczbę przypadków, w których w analizie wrażliwości określenie ICUR nie było zasadne (alemtuzumab wykazywał charakter dominujący lub zdominowany) i liczbę przypadków w których określenie ICUR było zasadne (zarówno efekty zdrowotne jak i koszty były wyższe dla terapii alemtuzumabem, bądź zarówno efekty zdrowotne jak i koszty były niższe dla terapii alemtuzumabem).

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

W poniższej tabeli przedstawiono skrajne wartości współczynnika ICUR (z uwzględnieniem tylko tych przypadków analizy wrażliwości, dla których wartości inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych przyjmowały wartości dodatnie – alemtuzumab był lepszy ale droższy). Przedstawiono także skrajne wartości inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych efektów zdrowotnych (z uwzględnieniem wszystkich przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości).

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości – metodą Monte Carlo. Uwzględniono w niej większość parametrów, które zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wartości tych parametrów losowano z zadanego rozkładu, z dozwolonego zakresu – w tysiącu symulacji.

[Redacted text]

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

[REDACTED]

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej (liczbowej)

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – przedstawiono w nich liczbę przypadków spośród tysiąca wykonanych symulacji, dla których alemtuzumab względem interferonu beta-1a był technologią lepszą ale droższą (w tym liczbę przypadków, w których wartość ICUR przekroczyła bądź nie przekroczyła wartości progu opłacalności); liczbę przypadków w których alemtuzumab wykazywał charakter dominujący; zdominowany; bądź był mniej skuteczny, ale tańszy (w tym liczbę przypadków, w których wartość ICUR przekroczyła bądź nie przekroczyła wartości progu opłacalności). Przedstawiono też liczbę wyników „korzystnych” tj. takich w których alemtuzumab wykazywał charakter dominujący lub co najmniej opłacalny (ICUR poniżej progu opłacalności dla przypadków, w których alemtuzumab był lepszy i droższy oraz ICUR powyżej progu opłacalności dla przypadków, w których alemtuzumab był gorszy i tańszy).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo, że alemtuzumab względem interferonu beta-1a będzie dominującą lub przynajmniej opłacalną (ICUR poniżej progu opłacalności w przypadku wyższych efektów zdrowotnych i kosztów, ICUR powyżej progu opłacalności dla niższych efektów zdrowotnych i kosztów) wynosi co najmniej [REDACTED].

11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary inkrementalnych kosztów i odpowiadających im inkrementalnych efektów zdrowotnych dla porównania alemtuzumabu i interferonu beta-1a, na tle przyjętego progu opłacalności.

[REDACTED]

[REDACTED]



Jak pokazują powyższe wykresy, w zdecydowanej większości wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości są korzystne dla alemtuzumabu tj. pokazują, że alemtuzumab w porównaniu z interferonem beta-1a jest interwencją dominującą bądź wartość ICUR jest poniżej progu opłacalności w przypadku wyższych efektów zdrowotnych i kosztów, ICUR powyżej progu opłacalności dla niższych efektów zdrowotnych i kosztów. Dotyczy to wszystkich rozpatrywanych perspektyw analizy.

12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [47] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na

podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [52]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [50]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012* [37] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie 119 577 PLN/QALY.

Wartość progowej ceny zbytu netto preparatu Lemtrada®, będącą wynikiem analizy progowej, dla analizy podstawowej analizy ekonomicznej, przedstawiono w poniższej tabeli, dla trzech rozpatrywanych perspektyw.



The table content is completely redacted with black bars.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich przypadków rozpatrywanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Założono, że związane z niepełnosprawnością chorego obniżenie jakości życia jego rodziny / opiekunów rozkłada się równomiernie na wszystkie te osoby. W efekcie obniżenie QALY w perspektywie społecznej jest niezależne od tego czy chorym opiekuje się tylko jedna osoba ponosząca cały ciężar opieki czy np. trzy osoby dzielące między siebie ciężar opieki nad chorym.

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza zakłada, że wartości kosztów leczenia objawowego i kosztów pośrednich (których łączną wysokość określono na podstawie dostępnych z publikacji [2, 39]) nie pokrywają się z kosztami uwzględnionymi w tej analizie, w innych kategoriach kosztowych. Ograniczeniem jest też fakt, że dane z publikacji pochodzą sprzed kilku lat i wystąpiła konieczność ich aktualizacji z wykorzystaniem wskaźnika CPI. Dane przedstawiały wartość kosztów dla poszczególnych przedziałów niepełnosprawności w skali EDSS, ze względu na charakter modelu konieczne było ustalenie na ich podstawie zależności liniowej.

Przyjęto, że obniżenie jakości życia w związku z wystąpieniem rzutu choroby trwa przez miesiąc, czyli przez średni okres leczenia rzutu.

Przyjęto, że wartości parametrów klinicznych (wiek, odsetek kobiet) określone na podstawie badań CAMSS223 i CARE MS I dobrze przybliża wartości tych parametrów dla chorych w Polsce (nie odnaleziono tych danych dla chorych w Polsce).

Nie dysponowano szczegółowymi danymi o przeżyciu chorych na stwardnienie rozsiane, więc prawdopodobieństwo przeżycia określano na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji ogólnej skorygowanego o czynnik multiplikatywny określony na podstawie różnic w średniej długości życia populacji ogólnej i średniej długości życia chorych na stwardnienie rozsiane.

W modelu nie uwzględniano możliwości leczenia chorych w kolejnych liniach, aby wskazać na efekty zdrowotne i koszty wynikające bezpośrednio z porównywanych interwencji.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.



14. Podsumowanie i wnioski końcowe

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce alemtuzumabu (nazwa handlowa Lemtrada®) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym, finansowanego w *Wykazie refundowanych leków*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

W przeprowadzonej analizie porównywano efekty zdrowotne i koszty, które wystąpią u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane w następstwie leczenia w I linii alemtuzumabem bądź alternatywnym, obecnie stosowanym w ramach *Programu lekowego* interferonem beta-1a.

Finansowanie alemtuzumabu u chorych w pierwszej linii leczenia stwardnienia rozsianego w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu, w następstwie którego rozwój choroby będzie przebiegał wolniej niż w przypadku analizowanego komparatora.

Korzyści w postaci wyższych efektów zdrowotnych terapii oraz niższych kosztów sprawiają, że alemtuzumab ma charakter dominujący względem interferonu beta-1a we wszystkich rozpatrywanych perspektywach analizy.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że ICUR nie przekroczy przyjętego w Polsce progu opłacalności nawet wtedy, kiedy cena zbytu netto za opakowanie leku Lemtrada® wyniesie

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Powyższe fakty dobitnie świadczą o tym, że objęcie alemtuzumabu refundacją w ramach Programu lekowego jest **wysoce zasadne**.

15. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z *Wytycznymi AOTMIT*) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.2. W przeglądzie odnaleziono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹³ Dla kursu dolara amerykańskiego 1 USD = 3,1482 (średni kurs w sierpniu 2014 roku) [35]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16. Załączniki

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

W przeglądzie tym, zwracano szczególną uwagę na jakość życia mierzoną za pomocą EQ-5D lub metody TTO.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym,
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
 - ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje, w których były niewystarczające dane do wykonania obliczeń w modelu.
-

16.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano strategię wyszukiwania. Strategię wykorzystaną do przeszukania bazy Pubmed przedstawiono w poniższej tabeli.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w rozpatrywanym wskazaniu, z uwzględnieniem punktów końcowych przedstawionych w *Analizie klinicznej*.

Przeszukano także zasoby Internetu z wykorzystaniem wyszukiwarki Google, do której skierowano zapytanie „HRQoL EDSS EQ-5D”.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

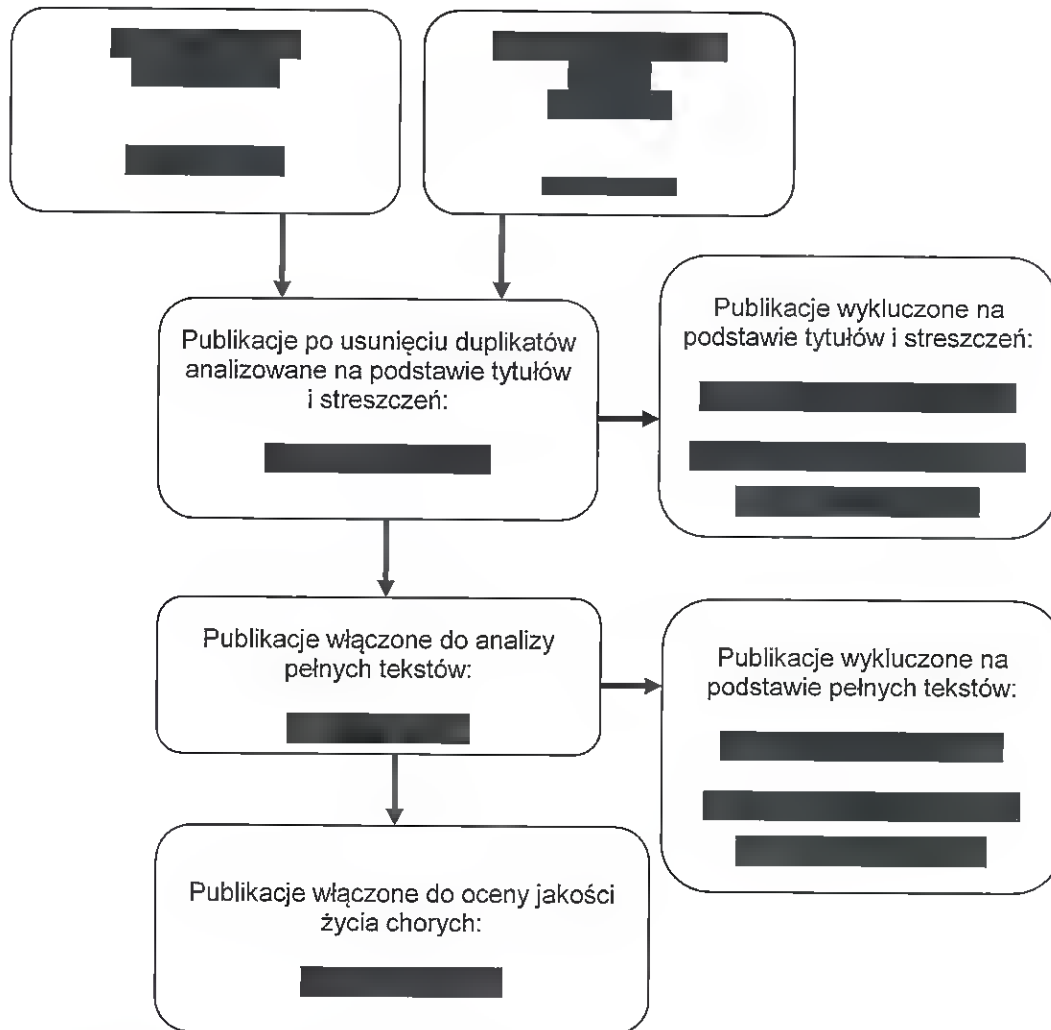
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków () przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka () na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 14.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [45]

16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

[Redacted text]

16.1.5. Metodyka i wyniki włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 16 publikacji do oceny jakości życia chorych, wśród których:

- 1) [Redacted]
- 2) [Redacted]
- 3) [Redacted]
- 4) [Redacted]
- 5) [Redacted]
- 6) [Redacted]
- 7) [Redacted]
- 8) [Redacted]
- 9) [Redacted]
- 10) [Redacted]
- 11) [Redacted]
- 12) [Redacted]
- 13) [Redacted]
- 14) [Redacted]
- 15) [Redacted]
- 16) [Redacted]

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

[Redacted]

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

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

■	■	■	■	■	■
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
■	■	■	■	■	■
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
■	■	■	■	■	■
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
■	■	■	■	■	■
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
■	■	■	■	■	■
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	
		■	■	■	

16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym;
- ⊗ **interwencja:** alemtuzumab;
- ⊗ **komparatory:** interferon beta-1a;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zakładanym wynikiem przeglądu systematycznego w bazie Medline i przeglądu niesystematycznego wykonanego przy użyciu wyszukiwarki Google było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ([REDACTED]). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ([REDACTED]) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono

[Redacted text block]

16.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16.3. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych

Wśród polskich ekspertów klinicznych¹⁴ przeprowadzono ankietę, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

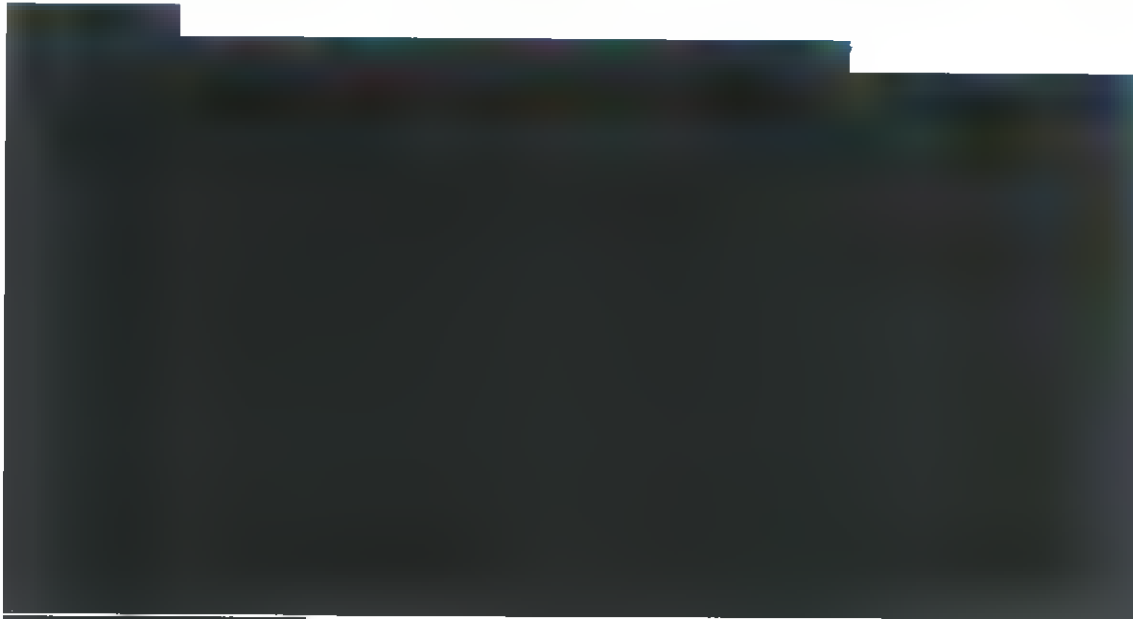
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

16.4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁴ [REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

15

¹⁵ Przyjęto, że w obliczu małej liczby danych dopasowanie zależności liniowej będzie najbardziej uzasadnione



16.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Lemtrada[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [38].

Lemtrada[®] nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją alemtuzumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Analogicznie jak w przypadku rozpatrywanego w niniejszej analizie komparatora powinna zostać utworzona odrębna grupa limitowa dla leków zawierających alemtuzumab w dawce 12 mg, w której Lemtrada[®] będzie wyznaczać podstawę limitu.

17. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka kosztowa Lemtrada®	22
Tabela 2. Koszt leku Lemtrada® w trakcie terapii	22
Tabela 3. Charakterystyka kosztowa Rebif® - uwzględniona w analizie podstawowej.....	23
Tabela 4. Miesięczny i roczny koszt terapii preparatem Rebif®	23
Tabela 5. Koszt podania alemtuzumabu w ramach hospitalizacji	24
Tabela 6. Koszt profilaktyki zakażenia wirusem herpes	25
Tabela 7. Roczny koszt premedykacji w terapii preparatem Rebif®	25
Tabela 8. Diagnostyka przed rozpoczęciem leczenia alemtuzumabem	26
Tabela 9. Miesięczny koszt monitorowania chorego od początku terapii do 48 miesiąca od jej zakończenia	27
Tabela 10. Koszt rezonansu magnetycznego wykonywanego 12 miesięcy po podaniu leku.....	27
Tabela 11. Wartość ryczałtu i rocznego koszt diagnostyki i monitorowania w terapii preparatem Rebif®	28
Tabela 12. Koszt leczenia rzutu choroby w trybie ambulatoryjnym (PLN).....	30
Tabela 13. Leczenie rzutu choroby.....	30
Tabela 14. Koszty leczenia objawowego w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej w 2013	32
Tabela 15. Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$), łączącej koszty leczenia objawowego ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS.....	32
Tabela 16. Koszty pośrednie w ujęciu rocznym – w perspektywie społecznej	34

Tabela 17. Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$), łączącej koszty pośrednie ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS	34
Tabela 18. Modelowanie przeżycia chorych – wartości w analizie podstawowej i ekstrema rozpatrywane w analizie wrażliwości	39
Tabela 19. Średnia niepełnosprawność w skali EDSS i zmiana względem wartości początkowej w czasie, w zależności od zastosowanej terapii	39
Tabela 20. Średnia niepełnosprawność w skali EDSS i zmiana względem wartości początkowej w czasie, w zależności od zastosowanej terapii – dane z badań i prognozy	41
Tabela 21. Roczna częstość rzutów – na podstawie wyników badań przedstawionych w <i>Analizie klinicznej</i>	42
Tabela 22. Modelowana częstość rzutów – w rocznych interwałach, w okresie objętym <i>follow-up</i> badań przedstawionych w <i>Analizie klinicznej</i>	43
Tabela 23. Scenariusze modelowania częstości rzutów – po okresie objętym <i>follow-up</i> badań przedstawionych w <i>Analizie klinicznej</i>	44
Tabela 24. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie podstawowej, na podstawie publikacji <i>Putzki 2009</i>	45
Tabela 25. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie wrażliwości (minimum), na podstawie publikacji <i>Pan 2012</i>	46
Tabela 26. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie wrażliwości (maksimum), na podstawie publikacji <i>Parkin 2000</i>	47
Tabela 27. Wpływ występowania rzutu choroby na jakość życia i QALY	48
Tabela 28. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS	49

Tabela 29. Parametry modelu i ich wartości wraz ze wskazaniem ich źródła.....	51
Tabela 30. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie płatnika publicznego	59
Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie wspólnej.....	60
Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie społecznej.....	60
Tabela 33. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie płatnika publicznego	61
Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie wspólnej.....	61
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie społecznej.....	61
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania alemtuzumab vs interferon beta-1a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego.....	63
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania alemtuzumab vs interferon beta-1a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej.....	66
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania alemtuzumab vs interferon beta-1a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie społecznej.....	69
Tabela 39. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie płatnika publicznego	73
Tabela 40. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie wspólnej	74

Tabela 41. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie społecznej	74
Tabela 42. Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie płatnika publicznego.....	74
Tabela 43. Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie wspólnej.....	74
Tabela 44. Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności dla porównania alemtuzumabu z interferonem beta-1a, w perspektywie społecznej.....	75
Tabela 45. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnionych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	75
Tabela 46. Podsumowanie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie płatnika publicznego	77
Tabela 47. Podsumowanie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie wspólnej	77
Tabela 48. Podsumowanie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności, w perspektywie społecznej	78
Tabela 49. Progowa cena zbytu netto preparatu Lemtrada®, w zależności od perspektywy analizy [PLN].....	81
Tabela 50. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego	82
Tabela 51. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie wspólnej	85
Tabela 52. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie społecznej.....	88

Tabela 53. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	100
Tabela 54. Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji	102
Tabela 55. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań – użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	108
Tabela 56. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych obecnie terapii.....	111
Tabela 57. Wskaźnik CPI w latach 2002 – 2013.....	114

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Zależność kosztów leczenia objawowego od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS – w perspektywie płatnika publicznego	33
Rysunek 2. Zależność kosztów leczenia objawowego od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS – w perspektywie wspólnej.....	33
Rysunek 3. Zależność kosztów pośrednich od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS ...	35
Rysunek 4. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	37
Rysunek 5. Niepełnosprawność w skali EDSS w czasie, w zależności od stosowanej terapii	40
Rysunek 6. Niepełnosprawność w skali EDSS w czasie, w zależności od stosowanej terapii – dane z badań i prognozy.....	41
Rysunek 7. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie podstawowej, na podstawie publikacji <i>Putzki 2009</i>	45
Rysunek 8. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie wrażliwości, na podstawie publikacji <i>Pan 2012</i>	46
Rysunek 9. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie wrażliwości, na podstawie publikacji <i>Parkin 2000</i>	47
Rysunek 10. Obniżenie jakości życia opiekunów chorych na stwardnienie rozsiane, w zależności od stopnia niepełnosprawności chorego w skali EDSS.....	49
Rysunek 11. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego	79
Rysunek 12. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie wspólnej.....	79
Rysunek 13. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, w perspektywie społecznej.....	80

Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	101
Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	109
Rysunek 16. EDSS po zakończeniu terapii na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	112
Rysunek 17. ARR po zakończeniu terapii na podstawie badania <i>Siger 2011</i>	113

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (we współpracy z School of Health and Related Research – SCHARR, Uniwersytet w Sheffield), *Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce*, Warszawa 2007
3. Bell C., Graham J., Earnshaw S. i in., *Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data*, J Manag Care Pharm 2007; 13(3): 245–61
4. Caloyeras J.P., Zhang B., Wang C. i in., *Cost-effectiveness analysis of interferon beta-1a for the treatment of patients with a first clinical event suggestive of multiple sclerosis*, Clin Ther. 2012 May; 34(5):1132-44
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lemtrada® (wersja z dnia 2013.09.25)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif® (wersja z dnia 2014.04.29)
7. Cohen 2012 Cohen J.A., Coles A.J., Arnold D.L. i in., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial*, The Lancet 2012, 380 (9856): 1819-1828.
8. Coles 2008 Coles A.J., Compston D.A.S., Selmaj K.W. i in., *Alemtuzumab vs. interferon beta 1a in early multiple sclerosis*, New England Journal of Medicine 2008, 359 (17): 1786-1801.
9. Coles 2011 Coles A.J., Fox E., Vladic A. i in., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: Post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes*, The Lancet Neurology 2011, 10 (4): 338-348.
10. Coles 2012 Coles A.J., Fox E., Vladic A. i in., *Alemtuzumab more effective than interferon beta 1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial*, Neurology 2012, 78 (14): 1069-1078.
11. Członkowska A., *Stwardnienie rozlane – współczesna diagnostyka i leczenie*, Przewodnik Lekarski 2003, 6, 1, s. 6-15
12. Dane dostarczone przez Zamawiającego

-
24. Kendrick M., Johnson K.I., *Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta may be cost effective*, *Pharmacoeconomics*, 2000 Jul;18(1):45-53.
 25. Kobelt G., Jönsson L., Miltenburger C. i in., *Cost-utility analysis of interferon beta-1B in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data*, *Int J Technol Assess Health Care*. 2002 Winter;18(1):127-38
 26. Kobelt G., Joensson L., Fredrikson S., *Cost-utility of interferon beta-1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis*, *Eur J Health Econom* 2003, 4: 50-59
 27. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden*, *Mult Scler*. 2008 Jun;14(5):679-90. doi: 10.1177/1352458507086667
 28. Kobelt G., Texier-Richard B., Lindgren P. *The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions*, *Mult Scler*. 2009 Jun;15(6):741-51. doi: 10.1177/1352458509102771. Epub 2009 Apr 21
 29. Kohn Ch. G., Costales V., Coleman C. I. i in., *Cost-Effectiveness of Alemtuzumab for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, <https://cmscactrims.confex.com/cmscactrims/2013/webprogram/Paper1810.html> (data dostępu: 2014.01.08)
 30. *Medycyna praktyczna*, <http://www.mp.pl> (data dostępu: 2014.09.03)
 31. Ministerstwo Zdrowia, *Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008*, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf (data dostępu 2014.01.09)
 32. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
 33. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Komunikat DGL - Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii* (styczeń-grudzień 2013) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951>
 34. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Statystyka JGP*, <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>
-

-
35. NBP, *Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2014 roku*, www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls (data dostępu: 2014.09.04)
 36. Norman G. i in., *Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*, Queen's Printer and Controller of HMSO
 37. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 (M.P. 2014 poz. 1043)
 38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
 39. Orlewska E., Mierzejewski P., Zaborski J., i in., *A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease*, *European Journal of Neurology* 2005, 12: 31-39
 40. Orme M., Kerrigan J., Tyas D. i in., *The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*, *Value Health*. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60
 41. Pan F., Goh J.W., Cutter G. i in., *Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1a in the early treatment of multiple sclerosis in the United States*, *Clin Ther*. 2012 Sep;34(9):1966-76
 42. Parkin D., Jacoby A., McNamee P. i in., *Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Feb;68(2):144-9
 43. Phillips C.J., *The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment*, *CNS Drugs*. 2004;18(9):561-74
 44. Putzki N., Fischer J., Gottwald K., i in., *Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis*, *Eur J Neurol*. 2009 Jun;16(6):713-20
 45. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 2011.09.15)
 46. Projekt Programu lekowego uwzględniającego terapię alemtuzumabem
 47. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie
-

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388)

48. Siger M., Durko A., Nicpan A. i in. *Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity*, J Neurol Sciences 303 (2011) 50-52
49. Touchette D.R., Durgin T.L., Wanke L.A. i in., *A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis*, Clin Ther. 2003 Feb;25(2):611-34
50. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188)
51. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135)
52. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
53. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
54. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
55. Zarządzenie Nr 86/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna
56. Zarządzenie Nr 95/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)