





Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
finansowania produktu leczniczego Copaxone[®]
(octan glatiramery) w ramach Programu Lekowego,
stosowanego w I linii leczenia lekami
immunomodulującymi u chorych na stwardnienie
rozlane w postaci rzutowo-remisyjnej





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.



Raport wykonano na zlecenie firmy
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 49, 02-672 Warszawa

SPIS TREŚCI

1.	LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	6
2.	LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ RAPORTU HTA.....	7
3.	INDEKS SKRÓTÓW.....	8
4.	STRESZCZENIE	10
5.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	13
5.1.	Cel analizy	13
5.2.	Metodyka i założenia	13
5.3.	Populacja.....	14
5.3.1.	Populacja docelowa	16
	18
5.4.	Perspektywa.....	20
5.5.	Horyzont czasowy	21
5.6.	Porównywane scenariusze	21
	22
5.7.	Model decyzyjny	23
5.7.1.	Opis modelu decyzyjnego	23
	32
5.7.3.	Koszty.....	39
5.8.	Dyskontowanie.....	50
5.9.	Współczynnik compliance.....	50
5.10.	Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.....	51
5.10.1.	Analiza dodatkowa z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży	52
5.11.	Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta	53
	54
5.12.	Wyniki analizy wpływu na budżet – zużyte zasoby	56
	57
5.13.	Analiza wrażliwości	58
5.14.	Analiza scenariuszy skrajnych	61
	64
5.15.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	70
5.16.	Aspekty społeczne i etyczne	71
5.17.	Wyniki i wnioski końcowe.....	72
6.	ANEKS	76

6.1. Kryteria diagnostyczne rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald'a	76
6.2. Prawdopodobieństwo zgonu.....	77
7. SPIS TABEL	80
8. SPIS SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	82
9. PIŚMIENICTWO	83

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]

Data zakończenia analizy: kwiecień 2011 r.

Data zakończenia analizy dodatkowej dla subpopulacji dzieci: październik 2011 r.

Data aktualizacji analizy: czerwiec 2012 roku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia aktualizacji analizy: stan na dzień 18 czerwiec 2012

3. INDEKS SKRÓTÓW

amp.	ampułka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CSF	płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. <i>Cerebrospinal Fluid</i>)
DD	dzienna dawka
DDD	zalecana dzienna dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami (Departament Narodowego Funduszu Zdrowia)
EDSS	Rozszerzona Skala Stanu Niepełnosprawności (ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
i.m.	domięśniowe podanie produktu leczniczego (łac. <i>intramuscular</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases</i>)
IFN β-1a	interferon β-1a
IFN β-1b	interferon β-1b
inj	iniekcja
m.c.	masa ciała
mcg, µg	mikrogram
mg	miligram
ml	mililitr
MRI	badanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nr	numer
OG, GA	octan glatirameru (ang. <i>glatiramer acetate</i>)

pkt	punkt
PL	Program Lekowy
PLN	Polski Nowy Złoty (waluta)
RRSM /RR SM	postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting sclerosis multiple</i>)
s.c.	podskórne podanie produktu leczniczego (łac. <i>subcutaneous</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SPSM	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive sclerosis multiple</i>)
SR, SM, MS	stwardnienie rozsiane (łac. <i>sclerosis multiplex</i>)
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
VEP	badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (ang. <i>Visual Evoked Potential</i>)

4. STRESZCZENIE

Cel

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

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia dopełniło przeanalizowanie potencjalnych implikacji organizacyjnych (dla systemu ochrony zdrowia) oraz etycznych i społecznych wprowadzenia finansowania

octanu glatirameru w I linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Dodatkowo zdecydowano się na oszacowanie skutków dla budżetu płatnika w przypadku finansowania terapii octanem glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) w ramach Programu Lekowego (program „Leczenie stwardnienia rozsianego”), stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u osób dorosłych oraz w subpopulacji dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej.

Metodyka

W analizie wpływu na budżet płatnika oszacowano różnicę kosztów pomiędzy dwoma scenariuszami sytuacyjnymi w 5-letnim horyzoncie czasowym analizy:

(1) scenariuszem istniejącym, w którym produkt leczniczy Copaxone® finansowany jest, jako II linia leczenia immunomodulującego w ramach programu lekowego (I linią stanowią preparaty interferonu β -1a lub interferonu β -1b) oraz

(2) scenariuszem nowym, w którym preparat Copaxone® finansowany jest, jako I linia leczenia immunomodulującego u osób dorosłych w ramach programu lekowego (I linię stanowiłyby również preparaty interferonu β -1a lub interferonu β -1b; jako II linią leczenia, w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności w trakcie leczenia I linią, byłyby: interferon β przy octanie glatirameru w I linii oraz octan glatirameru przy interferonie β w I linii).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta.

Na potrzeby analizy skonstruowano (w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel® 2007) model

decyzyjny służący przeprowadzeniu symulacji przebiegu leczenia pacjenta. Kalkulacje w modelu oparto na wartościach średnich dotyczących skuteczności oraz kosztów. W modelu uwzględniono następujące stany (w jakich może znajdować się pacjent): leczenie octanem glatirameru, leczenie interferonem β (-1a lub -1b), leczenie objawowo-farmakologiczne oraz zgon. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wyznaczono w oparciu o opublikowane wyniki badań klinicznych oraz o dane Głównego Urzędu Statystycznego (dotyczące śmiertelności).

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie: koszty leków immunomodulujących, koszty podania leków immunomodulujących, koszty monitorowania leczenia w ramach programu, koszty leczenia rzutu choroby oraz koszty leczenia objawowo-farmakologicznego.

Wyceny leków

Koszty leczenia objawowo farmakologicznego zaczerpnięto z polskiej analizy ekonomicznej (oceniającej opłacalność stosowania

octanu glatirameru w porównaniu z interferonem β -1a oraz interferonem β -1b). Koszty ujęte w niniejszej analizie przedstawiają stan na dzień 18 czerwca 2012 roku, za wyjątkiem kosztów leczenia objawowo farmakologicznego, które odpowiadają kosztom z 2011 roku.

W celu przetestowania wpływu niepewnych założeń na wyniki analizy wpływu na budżet przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy (wariantów) skrajnych.

W analizie dodatkowej z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży rozważono dwa scenariusze:

- (1) scenariusz istniejący, w którym założono zgodnie z opisem programu lekowego możliwość refundacji tylko interferonu β w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 12 roku życia do 18 roku życia (brak II linii leczenia). Octan glatirameru może być stosowany tylko u osób dorosłych jako II linia leczenia bądź w wyjątkowych sytuacjach (pierwotne przeciwwskazania do stosowania interferonów beta) jako leczenie I linii;
- (2) scenariusz nowy, w którym założono refundację octanu glatirameru w leczeniu I linii

u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia (II linię leczenia stanowią odpowiednio: interferony β po nieudanym leczeniu octanem glatirameru oraz octan glatirameru po nieudanym leczeniu interferonami β).

Analizę dodatkową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta.

W analizie dodatkowej oparto się na modelu skonstruowanym w analizie podstawowej.

Koszty wykorzystane w analizie dodatkowej zaczerpnięto z analizy podstawowej z drobnymi modyfikacjami wynikającymi z różnicy w koszcie wizyt ambulatoryjnych u dzieci i młodzieży.

Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych dla analizy dodatkowej.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia)

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” łączne wydatki płatnika publicznego zmniejszyłyby się o ████████ PLN w pierwszym roku do ████████ PLN w roku piątym. Oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jednocześnie (jako leczenie I linii) u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia (scenariusz nowy) wydatki płatnika publicznego zmniejszyłyby

się o ████████ PLN w pierwszym roku do ████████ PLN w piątym roku. Oszczędności wynikają głównie z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

Wyniki z perspektywy pacjenta

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru, jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” nie należy spodziewać się zmian w kosztach ponoszonych przez pacjenta (koszty inkrementalne wynosiły ████████ PLN w każdym roku horyzontu czasowego analizy).

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jednocześnie (jako I linia leczenia) u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia (scenariusz

nowy) należy spodziewać się oszczędności z perspektywy pacjenta (około ████████ PLN w ciągu 5 lat trwania programu).

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wyniki jakościowe z analizy podstawowej – w każdym wariancie analizy wrażliwości wprowadzenie stosowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego wiązało się z oszczędnościami płatnika publicznego w horyzoncie 5 lat. W szczególności większy/mniejszy udział w rynku octanu glatirameru powodował wzrost/zmniejszenia oszczędności z perspektywy budżetu NFZ.

Analiza scenariuszy (wariantów) skrajnych

W scenariuszach maksymalnym w każdym roku horyzontu czasowego analizy należy spodziewać się oszczędności z perspektywy płatnika publicznego. Zaistniałe wydatki w scenariuszu minimalnym związane są głównie z przyjęciem minimalnych udziałów w rynku octanu glatirameru oraz uwzględnieniem w scenariuszu istniejącym ████████ udziałów w rynku octanu glatirameru w leczeniu I rzutu w ramach programu.

Analiza scenariuszy (wariantów) skrajnych dla analizy dodatkowej z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia wykazała stabilność uzyskanych wyników.

Wnioski końcowe

W odniesieniu do stosowania preparatów interferonu β (-1a oraz -1b), leczenie z zastosowaniem octanu glatirameru jest równie

skuteczne oraz bezpieczne w leczeniu pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej [3]. Dodatkowo, uwzględniając wyniki przeprowadzonej polskiej analizy farmakoekonomicznej [2], stosowanie octanu glatirameru jest opłacalną technologią lekową w porównaniu z zastosowaniem preparatów interferonu β (-1a oraz -1b).

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania (przez Narodowy Fundusz Zdrowia) octanu glatirameru, jako I linii leczenia immunomodulującego u osób dorosłych w ramach programu lekowego w warunkach polskich, wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Copaxone® wiąże się z oszczędnościami w budżecie płatnika publicznego (prawdopodobne łączne oszczędności w ciągu 5 lat trwania programu wyniosą około ████████ PLN).

Leczenie immunomodulujące u dzieci jest co najmniej tak samo skuteczne jak u osób dorosłych [36]. Refundacja octanu glatirameru u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia w ramach programu lekowego stanowi odpowiedź na niezaspokojoną dotychczas potrzebę leczenia. W ramach przeprowadzonej analizy dodatkowej dla populacji osób dorosłych z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży wykazano że pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Copaxone® wiąże się z zauważalnymi oszczędnościami w budżecie płatnika publicznego (prawdopodobne łączne oszczędności w ciągu 5 lat trwania programu wyniosą około ████████ PLN).

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania skutków płatniczych dla budżetu płatnika w przypadku finansowania terapii octanem glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) w ramach Programu Lekowego (PL; program „Leczenie stwardnienia rozsianego”), stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u osób dorosłych, chorych na stwardnienie rozsiane (SR; SM – sclerosis multiplex) w postaci rzutowo-remisyjnej.

Dodatkowo zaprezentowano oszacowanie skutków płatniczych dla budżetu płatnika (publicznego) w przypadku finansowania terapii octanem glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) w ramach Programu Lekowego (PL; program „Leczenie stwardnienia rozsianego”), stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia dopeśniło przeanalizowanie potencjalnych implikacji organizacyjnych (dla systemu ochrony zdrowia) oraz etycznych i społecznych wprowadzenia finansowania octanu glatirameru w I linii leczenia w ramach rozważanego programu lekowego.

5.2. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia oceniono konsekwencje finansowe oraz organizacyjne z perspektywy płatnika publicznego (oraz pacjenta) finansowania terapii octanem glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) w ramach Programu Lekowego („Leczenie stwardnienia rozsianego”) stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u osób dorosłych, chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej. Ponadto została wykonana analiza dodatkowa uwzględniająca łącznie osoby dorosłe oraz subpopulację dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia w przypadku finansowania w I linii leczenia octanem glatirameru w ramach programu lekowego.

██
██
██

Nie rozpatrywano zatem utworzenia dodatkowej (nowej) grupy limitowej dla octanu glatirameru, ani zmiany grupy limitowej i objęcia tym samym refundacją w ramach wspólnej istniejącej grupy limitowej.

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2007 (kalkulator BIA_Copaxone.xlsx dołączony do niniejszej analizy).

Analizę przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], dalej zwanymi Wytycznymi AOTM.

Poniższe podrozdziały przedstawiają szczegółowy opis metodyki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

5.3. Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[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 text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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]

5.4. Perspektywa

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

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Wytycznymi AOTM [1].

5.5. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego [REDACTED].

Zgodnie z obecnym stanem prawnym (ustalonym na mocy Obwieszczenia Ministra Zdrowia [58]) leczenie chorego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” może trwać maksymalnie pięć lat.

Przyjęta długość horyzontu czasowego jest zgodna z Wytycznymi AOTM [1]. Wytyczne AOTM wymagają ujęcia horyzontu czasowego o długości minimum dwóch lat, przy czym horyzont czasowy powinien być wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od momentu wprowadzenia zmian, (na których oparto konstrukcję scenariusza nowego). W sytuacji wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”, ustabilizowanie się sytuacji w rozważanym rynku leków nastąpiłoby w pierwszym roku wprowadzenia zmian.

[REDACTED]

[REDACTED]

5.6. Porównywane scenariusze

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

- Scenariusz istniejący, zakładający w ramach programu lekowego *Leczenie stwardnienia rozsianego* [58], lekami stosowanymi w I linii leczenia immunomodulującego są preparaty zawierające interferon β (-1a, -1b), natomiast octan glatirameru stosowany jest (po stwierdzeniu przeciwwskazań do stosowania leków I linii albo po stwierdzeniu nietolerancji lub nieskuteczności leczenia w ramach I linii) w ramach II linii leczenia. Leczenie w ramach programu może trwać maksymalnie 5 lat.
- Scenariusz nowy, w którym octan glatirameru uzyskuje status leku przeznaczonego do stosowania w I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu lekowego (preparaty zawierające interferon β (-1a, -1b) również mogą być stosowane w ramach I linii leczenia). Rozważając zapisy prawne (opis programu [58]), scenariusz nowy wiązałby się z wykreśleniem [REDACTED]. Jako II linia leczenia, w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności w trakcie leczenia I linią, byłyby: interferon β przy octanie glatirameru w I linii oraz octan glatirameru przy interferonie β w I linii.

W analizie oszacowano bezwzględną różnicę kosztów pomiędzy rozważanymi scenariuszami sytuacyjnymi. Przedstawiając wyniki zwrócono uwagę na to, czy skalkulowane oszczędności będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy (wariantów) skrajnych – scenariusza minimalnego i scenariusza maksymalnego. Scenariusz minimalny skonstruowano tak, aby oszacować najmniejsze potencjalne oszczędności bądź największe wydatki (przy porównaniu scenariusz nowy vs scenariusz istniejący), natomiast celem scenariusza maksymalnego było oszacowanie największych potencjalnych oszczędności bądź najmniejszych wydatków (przy porównaniu scenariusz nowy vs scenariusz istniejący).

Założenia przyjęte w analizie wrażliwości oraz scenariuszach minimalnym i maksymalnym opisano w rozdziałach 5.13 – 5.14.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.7. Model decyzyjny

Na potrzeby niniejszej analizy skonstruowano, z wykorzystaniem arkusza kalkulacyjnego Microsoft® Excel Office® 2007, model decyzyjny odzwierciedlający przebieg leczenia pacjenta włączonego do programu „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Model decyzyjny uwzględnia dwa scenariusze sytuacyjne – scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy.

W ramach analizy dodatkowej uwzględniającej populację osób dorosłych oraz subpopulację dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia posłużono się modelem decyzyjnym stworzonym na potrzeby analizy podstawowej. W stosunku do populacji osób dorosłych oparto się wprost na modelu z analizy podstawowej, natomiast dla subpopulacji dzieci i młodzieży przyjęto pewne dodatkowe uproszczenia/założenia opisane w rozdziale 5.7.2 (gdzie zawarto opis modelu dostosowanego do subpopulacji dzieci i młodzieży).

5.7.1. Opis modelu decyzyjnego

W części modelu decyzyjnego, odpowiadającej scenariuszowi istniejącemu, wszyscy nowo włączeni do programu lekowego pacjenci rozpoczynają leczenie z zastosowaniem preparatów zawierających interferon β (-1a lub -1b). W celu oszacowania udziału poszczególnych preparatów zawierających interferony posłużono się danymi [redacted]

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

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowaną liczbę „pacjentoterapii” tj. liczbę pacjentów stosujących daną terapię od początku do końca danego okresu czasu, przy założeniu braku włączania do leczenia nowych pacjentów oraz braku rezygnacji z leczenia. Schemat dawkowania przyjęto zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych ([6, 7, 8, 9, 51]) oraz opisem programu

z 2011 roku [46], natomiast koszt pojedynczej dawki wyznaczono w oparciu [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] 4 [REDACTED]

Tabela 7.
 [REDACTED]

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczone (w oparciu o liczbę „pacjentoterapii”) udziały w rynku poszczególnych substancji, przyjęte w scenariuszu istniejącym. [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Tabela 8.
 [REDACTED]

[REDACTED]	[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]

Tabela 9.

[Redacted text above table]

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

W modelu decyzyjnym uwzględniono następujące stany, w których znaleźć może się pacjent:

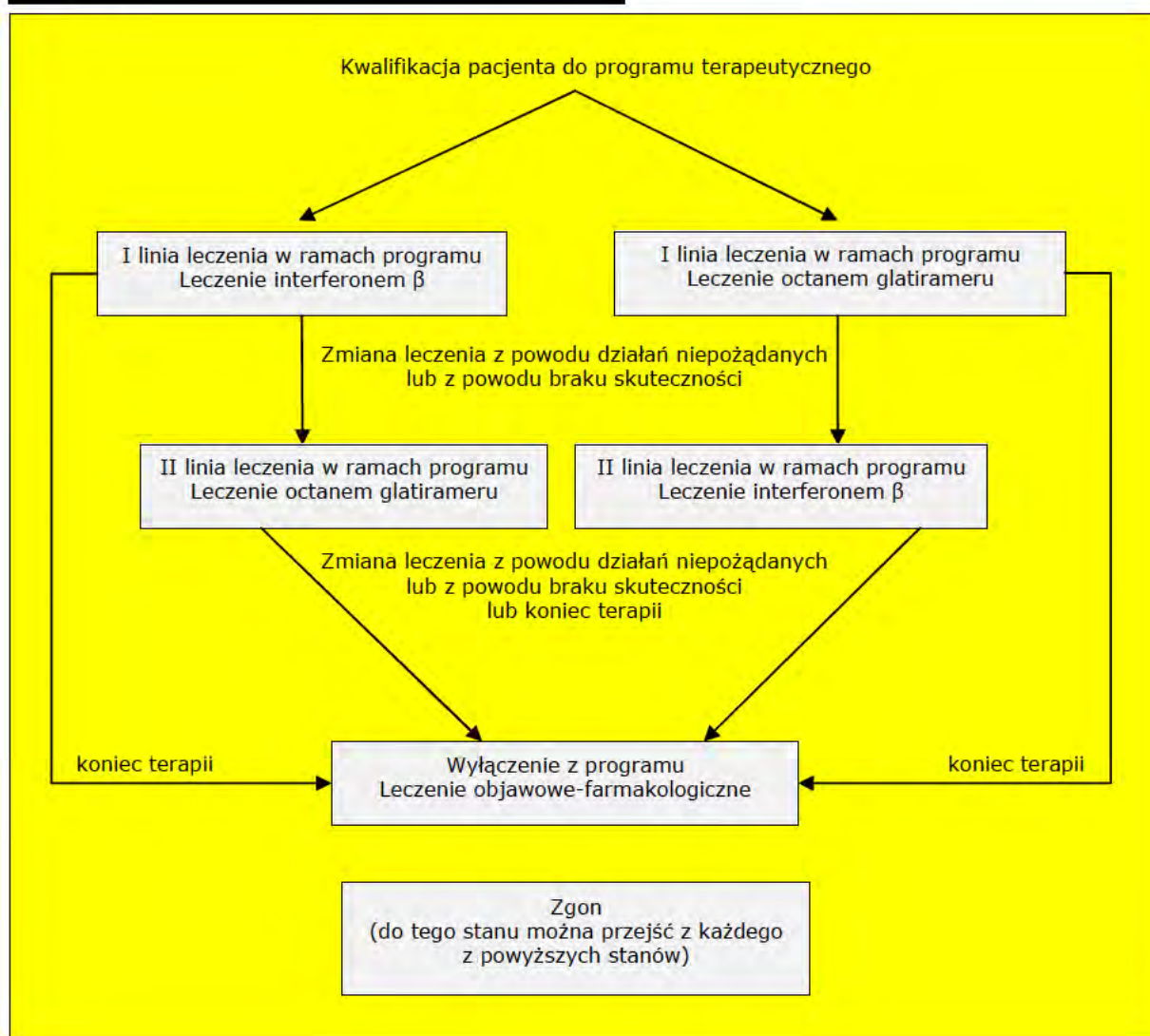
- leczenie interferonem β (-1a lub -1b) w ramach I linii leczenia,
- leczenie octanem glatirameru (po zaprzestaniu leczenia interferonem β w ramach I linii),
- leczenie octanem glatirameru w ramach I linii leczenia (w scenariuszu istniejącym zgodnie z obowiązującym obecnie opisem programu [58] muszą wystąpić pierwotne przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta),

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

Prawdopodobieństwa rozważanych zdarzeń w poszczególnych stanach modelu są identyczne dla scenariuszy istniejącego i nowego. Różnicę pomiędzy scenariuszem istniejącym, a scenariuszem nowym stanowią odsetki pacjentów rozpoczynających terapię danymi lekami immunomodulującymi.

Poniższy schemat przedstawia ogólny zarys drzewa decyzyjnego. Zgodnie z obecnie obowiązującym opisem programu [58] ocan glatirameru można zastosować, jako leczenie I linii tylko w przypadku wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań dla stosowania interferonów beta, stąd w scenariuszu istniejącym założono, że w przypadku niepowodzenia terapii I linii octanem glatirameru pacjent zostaje wyłączony z programu i objęty leczeniem objawowo-farmakologicznym.

Schemat 1



[REDACTED]

W pierwszym roku leczenia w ramach programu pacjent przyjmuje leki przypisane do I linii leczenia. Z początkiem drugiego roku pacjent może przejść do II linii leczenia wskutek progresji choroby, wystąpienia ciężkiego rzutu choroby (przyjęto, że prawdopodobieństwu ciężkiego rzutu choroby odpowiada prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu wymagającego hospitalizacji: patrz rozdział 5.7.1.2 – prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu oraz rozdział 5.7.3.4 – odsetek pacjentów wymagających leczenia szpitalnego rzutów choroby) albo rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych. Przyjęte kryteria braku skuteczności nie odpowiadają dokładnie kryteriom zapisanym w opisie programu [58], jednak, w sytuacji dysponowania jedynie wynikami randomizowanych badań klinicznych, są możliwie najbliższe kryteriom z opisu programu. Z początkiem drugiego roku może wystąpić zgon pacjenta (przejście do terminalnego stanu zgon). Po drugim roku leczenia, zgodnie z opisem programu [58], leczenie w ramach programu może zostać przedłużone o kolejny rok przy spełnieniu odpowiednich kryteriów [58] (maksymalnie 5-letni okres terapii). W niniejszej analizie przyjęto, że w przypadku przeżycia oraz braku progresji choroby a także niewystąpienia ciężkich rzutów choroby (zdefiniowanych jako rzuty choroby wymagające hospitalizacji), pacjent kontynuuje leczenie.

W niniejszej analizie uwzględniono również pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramach programu terapeutycznego („Leczenie stwardnienia rozsianego”) w latach 2009-2011. Na podstawie obowiązujących w latach 2009-2011 opisów programu terapeutycznego *Leczenie stwardnienia rozsianego* [62-64] maksymalny czas terapii w ramach programu wynosił 36 miesięcy, stąd obecnie leczeni pacjenci mogli rozpocząć terapię w 2009, 2010 bądź 2011 roku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku zakończenia leczenia w ramach programu przez pacjenta (np. osiągnięcie maksymalnego 5-letniego okresu terapii; wykluczenie z programu na skutek braku skuteczności bądź rezygnacja z powodu działań niepożądanych; zgon pacjenta) w kolejnym roku horyzontu analizy na jego miejsce zostaje włączony do programu nowy pacjent spełniający kryteria kwalifikacji do PL. Szczegółowe oszacowania (m.in. na podstawie wyznaczonych prawdopodobieństw; patrz 5.7.1.2–5.7.1.5) dotyczące liczby nowych pacjentów leczonych w ramach PL w danym roku horyzontu analizy oraz liczby pacjentów kontynuujących leczenie znajdują się w kalkulatorze BIA_Copaxone.xlsx.

Każdemu pacjentowi przebywającemu w programie lekowym przypisane są następujące koszty: koszty leków immunomodulujących, koszty monitorowania (oraz ewentualnie kwalifikacji do programu), koszty leczenia objawowo-farmakologicznego oraz koszty leczenia ewentualnego rzutu choroby. Po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego pacjent w modelu generuje

koszty leczenia objawowo-farmakologicznego oraz koszty leczenia ewentualnych rzutów choroby. Stanowi zgon nie przypisano jakichkolwiek kosztów.

5.7.1.1. Charakterystyka populacji wyjściowej w modelu

Zgodnie z wynikami polskich badań populacyjnych średni wiek chorego na stwardnienie rozsiane waha się od 32 [16], poprzez 40 [17], do 45 lat [19]. W analizie przyjęto, że średni wiek nowo włączanego do programu lekowego chorego wynosi [REDACTED]. W stosunku do osób kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach wcześniejszych (2009-2011), założono średni wiek pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w roku 2011, 2010 oraz 2009 na poziomie odpowiednio [REDACTED].

Zgodnie z informacjami Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 rok na temat programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozsianego” [5], w analizie przyjęto, że [REDACTED] leczonych pacjentów stanowią kobiety, natomiast [REDACTED] mężczyźni.

W celu modelowania progresji choroby, poszczególne poziomy niewydolności ruchowej określone w oparciu o skalę EDSS zostały zgrupowane w pięciu stanach klinicznych (na podstawie publikacji Prosser 2004 [15]):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu przyjęto, na podstawie polskiego badania epidemiologicznego, że średni stopień niesprawności w skali EDSS wynosi [REDACTED] [17].

W analizie rozpatrzono maksymalnie 5 letni okres leczenia w ramach programu zdrowotnego [58].

5.7.1.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby

Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby w grupie pacjentów leczonych lekami immunomodulującymi w ramach programu lekowego zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność octanu glatirameru z interferonem β -1a oraz interferonem β -1b: Mikol 2008 (badanie REGARD) [20], O'Connor 2009 (badanie BEYOND) [21], Cadavid 2009 (badanie BECOME) [22] oraz badanie Calabrese 2012 [75]. Wykorzystano przedstawiony w omawianych publikacjach parametr roczna stopa rzutów, którego wartości dla poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Roczne ryzyka wystąpienia rzutów w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność w porównaniach OG vs INF β-1a oraz OG vs INF β-1b (I linia leczenia immunomodulującego)

Badanie kliniczne*	Roczna stopa rzutów		
	OG	INF β-1a	INF β-1b
REGARD [20] (n=764)	0,29	0,30	-
BEYOND [21] (n=2 244)	0,34	-	0,36
BECOME [22] (n=75)	0,33	-	0,37
Calabrese 2012 [75] (n=165)	0,5	0,4 (s.c.) 0,5 (i.m.)	-

* n – liczba pacjentów randomizowanych

Zgodnie z wynikami badań klinicznych nie wystąpiły istotne statystycznie różnice w ryzyku wystąpienia rzutu w grupie leczonej octanem glatirameru w porównaniu do grup stosujących terapię komparatorami [3, 20, 21, 22, 75]. W związku z powyższym przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo rzutu przy stosowaniu octanu glatirameru oraz interferonu β (-1a oraz -1b) wynosi [REDACTED]

[REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości przyjęto roczne prawdopodobieństwo rzutu na poziomie [REDACTED].

Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby w grupie pacjentów, którzy zakończyli lub zrezygnowali z leczenia immunomodulującego zaczerpnięto z analizy Bell 2007 [23]. Miesięczna wartość prawdopodobieństwa rzutu wynosi [REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono badania oceniające skuteczność stosowania octanu glatirameru po wcześniejszym przerwaniu leczenia preparatami zawierającymi interferon β (gdzie ocenianym punktem końcowym była ocena ilości rzutów choroby): Caon 2006 [24] (Caon 2009 [27]), Vallittu 2005 [25], Zweibel 2006 [26], Carra 2008 [28] (publikacja zawiera również wyniki stosowania preparatów interferonu β po wcześniejszym stosowaniu octanu glatirameru).

Tabela 11.
Roczne ryzyka wystąpienia rzutów w badaniach klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych leków immunomodulujących stosowanych w ramach II linii leczenia.

Badanie kliniczne	Wcześniejsze leczenie	Liczba pacjentów w badanej grupie: przyczyna przerwania wcześniejszego leczenia	Roczna stopa rzutów
Caon 2006 [24] i Caon 2009 [27]	INF β-1a*	62: brak skuteczności 23: nietolerancja (toksyczność)	[REDACTED]

¹ Jeśli dane jest P_i z równania $P_i = 1 - (1 - P(t_0))^{2/i}$, to $P(t_0)$ można obliczyć ze wzoru $P(t_0) = 1 - (1 - P_i)^i$ (gdzie P_i – prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie jednego cyklu, $P(t_0)$ – prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie podanym w publikacji źródłowej, j – liczba równych przedziałów o długości i (1 cyklu) zawierających się w okresie z publikacji źródłowej).

Badanie kliniczne	Wcześniejsze leczenie	Liczba pacjentów w badanej grupie: przyczyna przerwania wcześniejszego leczenia	Roczna stopa rzutów
Vallittu 2005 [25]	INF β-1b *	15: działania niepożądane	■
Zweibel 2006 [26]	INF β-1b*	247: brak skuteczności lub działania niepożądane	■
Carra 2008 [28]	INF β*	47: brak skuteczności (31) lub działania niepożądane (16)	■
	OG**	16: brak skuteczności (12) lub działania niepożądane (4)	■

* dotyczy oceny skuteczności stosowania octanu glatirameru w ramach II linii leczenia;

** dotyczy oceny skuteczności stosowania interferonów β (-1a albo -1b) w ramach II linii leczenia.

W związku z odnalezieniem publikacji opisującej wyniki badania przeprowadzonego równolegle na chorych leczonych w ramach II linii leczenia preparatami interferonu β (-1a albo -1b) albo octanu glatirameru (*Carra 2008 [28]*) w modelu przyjęto roczne prawdopodobieństwo rzutu choroby leczonych II linią na poziomie średniej (konserwatywne założenia o braku różnic między octanem glatirameru, a interferonem beta), z raportowanych w rzeczonyj publikacji wartości

5.7.1.3. Prawdopodobieństwo progresji choroby

Prawdopodobieństwo progresji choroby w grupie pacjentów, którzy zakończyli lub zrezygnowali z leczenia immunomodulującego przyjęto na podstawie danych z analizy *Prosser 2004 [15]*. W tabeli poniżej przedstawiono miesięczne (oraz obliczone na podstawie miesięcznych – roczne²) wartości prawdopodobieństw progresji w zależności od stanu modelu oraz płci pacjentów.

Tabela 12.
Roczne prawdopodobieństwo progresji w modelu

Stan modelu	Prawdopodobieństwo miesięczne		Prawdopodobieństwo roczne	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

W modelu przyjęto średnie ważone roczne prawdopodobieństwo progresji (z wagami w postaci odsetków kobiet i mężczyzn, które to wagi przedstawiono w rozdziale 5.7.1.1 Charakterystyka populacji wyjściowej w modelu, str. 28).

² Jeśli dane jest P_i z równania $P_i = 1 - (1 - P(t_0))^{1/j}$, to $P(t_0)$ można obliczyć ze wzoru $P(t_0) = 1 - (1 - P_i)^j$ (gdzie P_i – prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie jednego cyklu, $P(t_0)$ – prawdopodobieństwo zdarzenia w okresie podanym w publikacji źródłowej, j – liczba równych przedziałów o długości i (1 cyklu) zawierających się w okresie z publikacji źródłowej).

W niniejszej analizie jako wartość w analizie podstawowej, odpowiadającą I i II linii leczenia, przyjęto prawdopodobieństwo progresji dla stanu ██████████

W ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [3] wykazano (w oparciu o odnalezione publikacje opisujące wyniki randomizowanych badań klinicznych) brak istotnych statystycznie różnic w ocenie prawdopodobieństwa progresji (mierzonej progresją niepełnosprawności w skali EDSS) dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1a oraz octan glatirameru vs interferon β -1b. W związku z powyższym przyjęto, że prawdopodobieństwa progresji choroby są równe w grupie pacjentów stosujących octan glatirameru, interferon β -1a oraz interferon β -1b. Na podstawie analizy *Bell 2007* [23] założono, że terapia octanem glatirameru, interferonem β -1a oraz interferonem β -1b wiąże się z ██████ redukcją ryzyka progresji (ryzyko względne w stosunku do grupy pozostającej bez leczenia immunomodulującego równe ██████).

5.7.1.4. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych

Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia immunomodulującego (w ramach I linii leczenia) z powodu wystąpienia działań niepożądanych oszacowano w oparciu o randomizowane badania kliniczne *REGARD* [20] (dla porównania OG vs INF β -1a) oraz *BEYOND* [21] (dla porównania OG vs INF β -1b). W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów rezygnujących z terapii interwencją i komparatorami w czasie trwania badań.

Tabela 13.
Liczba pacjentów rezygnujących z leczenia immunomodulującego z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Parametr	Interwencja	Komparator	Razem
REGARD [20] – średni czas leczenia 96 tygodni			
Liczba pacjentów	375	381	756
Liczba pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	19	23	42
Odsetek rezygnujących	0,051	0,060	0,056
BEYOND [21] – średni czas leczenia 2,33 lata			
Liczba pacjentów	445	888	1 333
Liczba pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	8	13	21
Odsetek rezygnujących	0,018	0,015	0,016

Ponieważ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczonymi octanem glatirameru oraz stosującymi terapię komparatorami w prawdopodobieństwie wystąpienia

rezygnacji pacjenta z leczenia z powodu działań niepożądanych [3], w modelu przyjęto wartości średnie, obliczone po zsumowaniu danych z obu grup z obu rozpatrywanych badań (ostatnia kolumna w Tabeli 13), tj. [REDACTED]. W związku z brakiem informacji odnośnie średniego czasu do przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, w modelu przyjęto, że rezygnacja z powodu działań niepożądanych nastąpi po roku.

Spośród badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania octanu glatirameru po wcześniejszej rezygnacji z leczenia interferonem β [24, 25, 26, 28], jedynie w badaniu *Zwibel 2006* [26] podano dokładne dane dotyczące rezygnacji z leczenia octanem glatirameru. Odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia octanem glatirameru wyniósł [REDACTED]. W związku z brakiem danych na temat rezygnacji pacjentów stosujących interferon β po uprzedniej dyskontynuacji leczenia octanem glatirameru (analiza bezpieczeństwa nie była przedmiotem badania *Carra 2008* [28] oceniającego skuteczność II linii leczenia immunomodulującego), przyjęto (analogicznie jak w przypadku I linii leczenia immunomodulującego), że odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia interferonem β będzie równy odsetkowi odpowiadającemu rezygnacji z leczenia octanem glatirameru [REDACTED].

W związku z brakiem informacji odnośnie średniego czasu do przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, w modelu przyjęto, że rezygnacja z powodu działań niepożądanych nastąpi w połowie roku. Przyjęto również, że po rozpoczęciu terapii danym lekiem rezygnacja z leczenia może nastąpić jedynie w pierwszym roku stosowania danego leczenia immunomodulującego.

5.7.1.5. Prawdopodobieństwo zgonu

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2010 roku [41]. Tablice Trwania Życia przedstawiają prawdopodobieństwa zgonu z podziałem na płeć. W modelu przyjęto średnie prawdopodobieństwo zgonu ważone odsetkiem kobiet i mężczyzn w danym wieku (proporcję kobiety/mężczyźni oraz wiek początkowy w modelu przedstawiono w rozdziale 5.7.1.1 Charakterystyka populacji wyjściowej, str. 28). Kalkulacje prawdopodobieństwa zgonu przedstawiono w Aneksie (patrz: rozdział 6.2 Prawdopodobieństwo zgonu, str. 77).

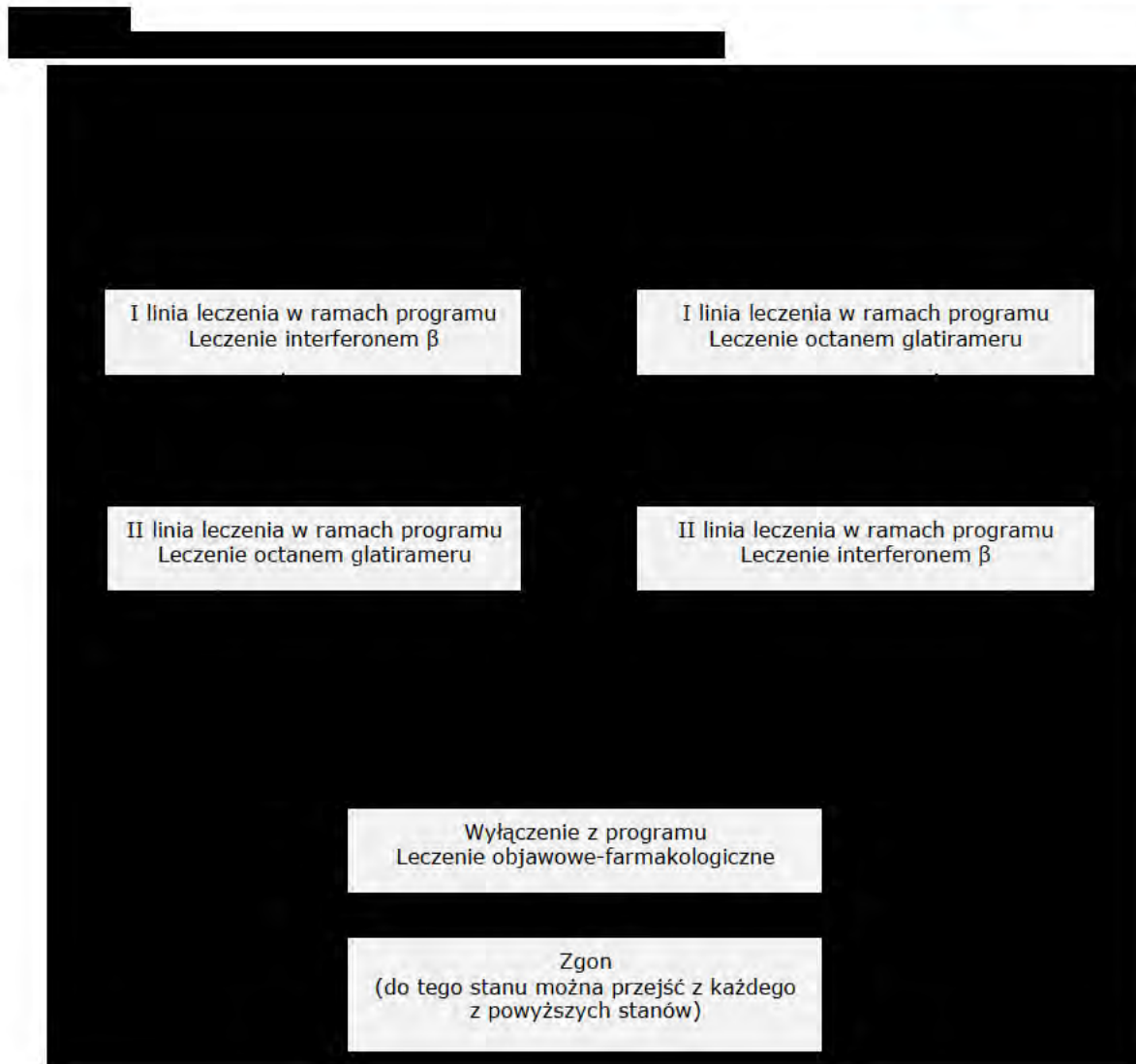
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.7.3. Koszty

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kosztów generowanych przez terapię pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Koszty oszacowano (zgodnie z Wytycznymi AOTM [1]) z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta. Wytyczne AOTM [1] nie wymagają rozważania innych perspektyw w ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono koszty bezpośrednie (koszty nabycia produktów leczniczych, koszty monitorowania leczenia, koszty hospitalizacji, koszty konsultacji medycznych, koszty leczenia objawowo-farmakologicznego). W związku z przyjętą perspektywą nie ujęto kosztów pośrednich (w tym kosztów utraconej produktywności). W sytuacji podobnej skuteczności stosowania porównywanych technologii medycznych (leków immunomodulujących) nieuwzględnione koszty pośrednie oraz koszty bezpośrednie niemedyczne nie stanowiłyby kosztów różniących, a co za tym idzie ich nieuwzględnienie w kalkulacjach nie wpływa na jakościowe wnioski płynące z analizy wpływu na budżet. Poprzedzająca niniejsze opracowanie, analiza efektywności klinicznej [3], wykazała, że stosowanie preparatów interferonu β (-1a oraz -1b) może wiązać się z częstszym (mierząc odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły objawy grypopodobne)

Tabela 16.
Leki dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urządowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Dawkowanie / wstrzyknięcie	Liczba dawek (pojedynczych wstrzyknięć) w opakowaniu	Liczba dawek (pojedynczych wstrzyknięć) / tydzień	Liczba opakowań / rok terapii
Interferonum beta-1a	Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg	4 amp.-strz. (+ 4 igły)	2 824,20	3 021,89	0,00	30 mcg raz na tydzień	4	1	13,0
Interferonum beta-1a	Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	4 wkł.a 1,5 ml	4 167,72	4 459,46	0,00	44 mcg 3 razy w tygodniu	12	3	13,0
Interferonum beta-1a	Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml	12 amp.-strz.a 0,5 ml	4 086,72	4 372,79	0,00	44 mcg 3 razy w tygodniu	12	3	13,0
Interferonum beta-1a	Rebif 8,8 mcg/0,1 ml; 22 mcg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 24 mln j.m./ml	2 wkł.a 1,5 ml	3 528,36	3 775,35	0,00	8 mcg* / 22 mcg 3 razy w tygodniu	12	3	13,0
Interferonum beta-1a	Rebif 8,8 mcg/0,2 ml; 22 mcg/0,5 ml , roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 8,8 mcg/(2,4 mln j.m.)/0,2 ml, 22 mcg/(6 mln j.m.)/0,5 ml mcg (j.m.)/ml	6 amp.strz.0,2 ml+6 amp.strz.0,5 ml	3 818,88	4 086,20	0,00	8 mcg* / 22 mcg 3 razy w tygodniu	12	3	1,0 **
Interferonum beta-1b	Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 zest.	3 057,48	3 271,50	0,00	250 mcg co drugi dzień	15	3,5	12,2
Interferonum beta-1b	Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml	15 fiol. (+15 a.-strz. rozp.a 1,2 ml)	2 862,00	3 062,34	0,00	250 mcg co drugi dzień	15	3,5	12,2

* Dotyczy pacjentów, którzy nie tolerują wyższych dawek interferonu β-1a;

** Niniejsze opakowanie produktu Rebif potraktowano jako tzw. *zestaw startowy* dla pacjentów rozpoczynających terapię interferonem beta-1a (w docelowych dawkach 22 mcg oraz 44 mcg) wystarczający na pierwsze 4 tygodnie leczenia;

W analizie założono, iż w ramach programu lekowego powyższe preparaty będą zamawiane przez szpital bezpośrednio w hurtowni, dlatego koszt jednostkowy poszczególnego leku przyjęto na poziomie jego ceny hurtowej brutto (= cena zbytu netto + należny podatek VAT 8% + marża hurtowa). Nie uwzględniono zatem marży detalicznej leku. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie ceny hurtowej brutto z uwzględnieniem zmiennej w latach 2012-2014 marży hurtowej (zgodnie z ustawą refundacyjną [59]).

Tabela 17.
Kalkulacja ceny hurtowej brutto z uwzględnieniem zmiennej marży hurtowej w latach 2012-2014

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto w 2012 roku [PLN]	Cena hurtowa brutto w 2013 roku [PLN]	Cena hurtowa brutto w ≥ 2014 roku [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu stosowania poszczególnych preparatów przy założeniu rocznego zużycia poszczególnych opakowań schematu dawkowania na podstawie opisu programu lekowego [58] i charakterystyk produktów leczniczych: [6, 7, 8, 9, 51] (patrz Tabela 16) oraz uwzględnieniu zmiennych cen hurtowych brutto w latach 2012-2014 (patrz Tabela 17).

Tabela 18.
Kalkulacja ceny hurtowej brutto z uwzględnieniem zmiennej marży hurtowej w latach 2012-2014

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań preparatu / rok terapii	Koszt roczny leczenia w 2012 roku [PLN]	Koszt roczny leczenia w 2013 roku [PLN]	Koszt roczny leczenia w ≥ 2014 roku [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nazwa, postać i dawka leku	Liczba opakowań preparatu / rok terapii	Koszt roczny leczenia w 2012 roku [PLN]	Koszt roczny leczenia w 2013 roku [PLN]	Koszt roczny leczenia w ≥ 2014 roku [PLN]
██████████	██	██████	██████	██████
██████████	██	██████	██████	██████
██████████	██	██████	██████	██████
██████████	██	██████	██████	██████
██████████	██	██████	██████	██████
██████████	██	██████	██████	██████
██████████	██	██████	██████	██████
██████████	██	██████	██████	██████
██████████	██	██████	██████	██████

Roczny koszt terapii produktem Copaxone® w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy został przedstawiony w tabeli powyżej.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu leczenia interferonem beta-1a na podstawie udziałów poszczególnych produktów jednostkowych (leków) w rynku leków wykorzystywanych w programie terapeutycznym „Leczenie stwardnienia rozsianego” w roku 2011 (patrz rozdział 5.7.1; Tabela 8). Z uwagi na dwa równoważne (pod względem zawartości dawek – liczby pojedynczych wstrzyknięć zawierających 44 mcg interferonu beta-1a) opakowania preparatu Rebif® 44, do dalszych obliczeń przyjęto średnią z rocznego kosztu leczenia rozważanymi preparatami. Dodatkowo opakowanie preparatu Rebif® zawierające 6 ampulko-strzykawkę 8,8 mcg oraz 6 ampulko-strzykawkę 22 mcg potraktowano jako tzw. *zestaw startowy* (dla pacjentów rozpoczynających terapię, w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych [7]) wystarczający na pierwsze 4 tygodnie terapii. Koszt *zestawu startowego* (pojedynczego opakowania) został doliczony do rocznego kosztu leczenia produktem Rebif® (interferon beta-1a), nowo włączanych do programu lekowego pacjentów. W stosunku do pacjentów leczonych ponad rok (preparatem Rebif®) w ramach PL nie uwzględniono kosztu *zestawu startowego*.

Tabela 19.
Kalkulacja rocznego kosztu leczenia interferonem beta-1a na podstawie udziału w rynku poszczególnych preparatów oraz rocznego kosztu ich stosowania

Leki zawierające interferon beta-1a	Udział leków zawierających interferon beta 1-a	Koszt roczny terapii w 2012 roku [PLN]	Koszt roczny terapii w 2013 roku [PLN]	Koszt roczny terapii w ≥ 2014 roku [PLN]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██	██████	██████	██████

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

5.7.3.2. Koszty podania leków

Produkty lecznicze zawierające octan glatirameru oraz interferon β -1b podawane są drogą podskórną (s.c.), podczas, gdy preparaty zawierające interferon β -1a mogą być podawane zarówno drogą podskórną jak i drogą domięśniową (i.m.).

W analizie podstawowej przyjęto (analogicznie do analizy AOTM 2007 [11, 12]) zerowe koszty podania leków immunomodulujących. Trudności w oszacowaniu dokładnych kosztów podania wynikają z faktu, że część pacjentów może podawać preparat samodzielnie (nie odnaleziono informacji jak duża jest to część pacjentów).

W badaniu Kornek 2003 [42] nie stwierdzono problemów z samodzielnym podaniem leku (GA) przez dzieci. W analizie dodatkowej dla subpopulacji dzieci i młodzieży przyjęto analogicznie jak w analizie podstawowej zerowe koszty podania leków immunomodulujących.

Poniższa tabela przedstawia potencjalne koszty jakie generować **może** podanie leku. Koszt oszacowano na podstawie *Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [73] oraz przyjęcia maksymalnej ceny punktu w wysokości 52,00 PLN na podstawie informatora o umowach NFZ za 2011 rok [4].

Tabela 21.
Koszt jednostkowy przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z podaniem leku

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt.]	Koszt świadczenia [PLN]
5.08.06.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00

5.7.3.3. Koszty monitorowania leczenia immunomodulującego

W analizie przyjęto, że koszty kwalifikacji do programu oraz koszty monitorowania leczenia w ramach programu rozliczane będą w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia stwardnienia rozsianego”, którego wycena punktowa podana w *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* wynosi 24 punkty [73]. Przytoczone świadczenie może zostać rozliczone (w ramach kontraktu z płatnikiem publicznym) jednorazowo raz w roku lub w częściach wykonanych nie więcej niż do kwoty określonej (suma części ryczałtu wykazywanych w ciągu roku daje 1) [73]. Wycenę monetarną jednego punktu przyjęto na poziomie 52 PLN [4]. W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację kosztu jednostkowego rozważanego świadczenia.

Tabela 22.
Koszt jednostkowy świadczenia związanego z kwalifikacją do programu oraz monitorowaniem

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt.]	Koszt świadczenia [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

5.7.3.4. Koszty leczenia rzutów choroby

W niniejszej analizie analogicznie, jak w analizie ekonomicznej *Instytutu Arcana 2012* [2] przyjęto, że wszystkie ciężkie i część umiarkowanych rzutów choroby wymagają hospitalizacji, natomiast pozostałe rzuty, o łagodniejszym przebiegu, leczone są w trybie ambulatoryjnym.

W analizie założono, że hospitalizacja związana z leczeniem rzutu choroby będzie rozliczona w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów grupą [2]. Koszty świadczeń szpitalnych wyceniono na podstawie zarządzenia Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 roku [74]. Wycenę monetarną jednego punktu przyjęto na poziomie 52 PLN [4]. W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację kosztu jednostkowego hospitalizacji.

Tabela 23.
Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Rozpoznanie główne	Wartość punktowa	Koszt świadczenia [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Przyjęto (na podstawie analizy AOTM 2007 [12]), że [REDACTED] pacjentów, w związku z rzutem choroby, wymaga leczenia w warunkach szpitalnych, natomiast [REDACTED] w warunkach ambulatoryjnych. W analizie AOTM 2007 [12] dane dotyczące odsetka pacjentów, wymagających hospitalizacji w związku z rzutem choroby, pochodzą z ankiet wypełnionych przez polskie wybrane ośrodki kliniczne (trzy ośrodki).

W oparciu o założenia opisane w publikacji Prosser 2004 [15] koszt leczenia łagodnych rzutów określono jako koszt jednej dodatkowej specjalistycznej porady ambulatoryjnej u neurologa.

Wycenę punktową porady specjalistycznej wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 69/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2011 [43], jako świadczenie specjalistyczne 1 typu wykonywane w poradni neurologicznej dziecięcej. Średnią cenę punktu za poradę w poradniach neurologicznych wyznaczono na podstawie udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia danych o liczbie i wartości kontraktów zawartych w 2011 roku [4]. Oszacowanie kosztów wizyty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Koszt jednostkowy specjalistycznej porady ambulatoryjnej w poradni neurologicznej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa [pkt.]	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
5.30.00.0000011	[REDACTED]	[REDACTED]	8,96	[REDACTED]

Podczas rzutu choroby u dzieci stosuje się glikokortykoidy (metylprednizolon podawany dożylnie w dużych dawkach (0,5 – 1 g) przez 3–7 dni [33]). Zgodnie z publikacją Wilczek 2010 [29] w leczeniu ostrego rzutu choroby stosuje się metyloprednizolon w dawkach 10-30 mg/kg m.c./dobę przez 3 do 5 dni, natomiast w publikacji Kotulska 2010 [36] podano 5-10 dniowy czas leczenia w dawkach 20-30 mg/kg m.c./dobę. Późniejsze podawanie doustnego prednizonu budzi wiele kontrowersji i nie jest postępowaniem zalecanym jako rutynowe [36]. W niniejszej analizie dodatkowej przyjęto, że młodzi pacjenci leczeni są w ramach hospitalizacji rozliczanej w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów grupą [REDACTED] (koszt hospitalizacji analogiczny, jak u osób dorosłych: patrz Tabela 23).

Rzuty niepowodujące pogorzenia stanu neurologicznego oraz rzuty spontanicznie wycofujące się nie powinny być leczone, lecz jedynie poddane wnikliwej obserwacji [36]. [REDACTED]

[Redacted text block]

5.7.3.6. Podsumowanie analizy kosztów

Poniższa tabela przedstawia podsumowanie analizy kosztów ujętych w modelu decyzyjnym skonstruowanym na potrzeby analizy wpływu na budżet.

Tabela 27.
Zestawienie zbiorcze kosztów (podsumowanie analizy kosztów)

Kategoria kosztów	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy pacjenta [PLN]
Pacjent rozpoczynający leczenie w ramach programu lekowego**		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.8. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [1].

5.9. Współczynnik compliance

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii (przyjmowanie zalecanych dziennych dawek każdego dnia roku).

5.10. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia

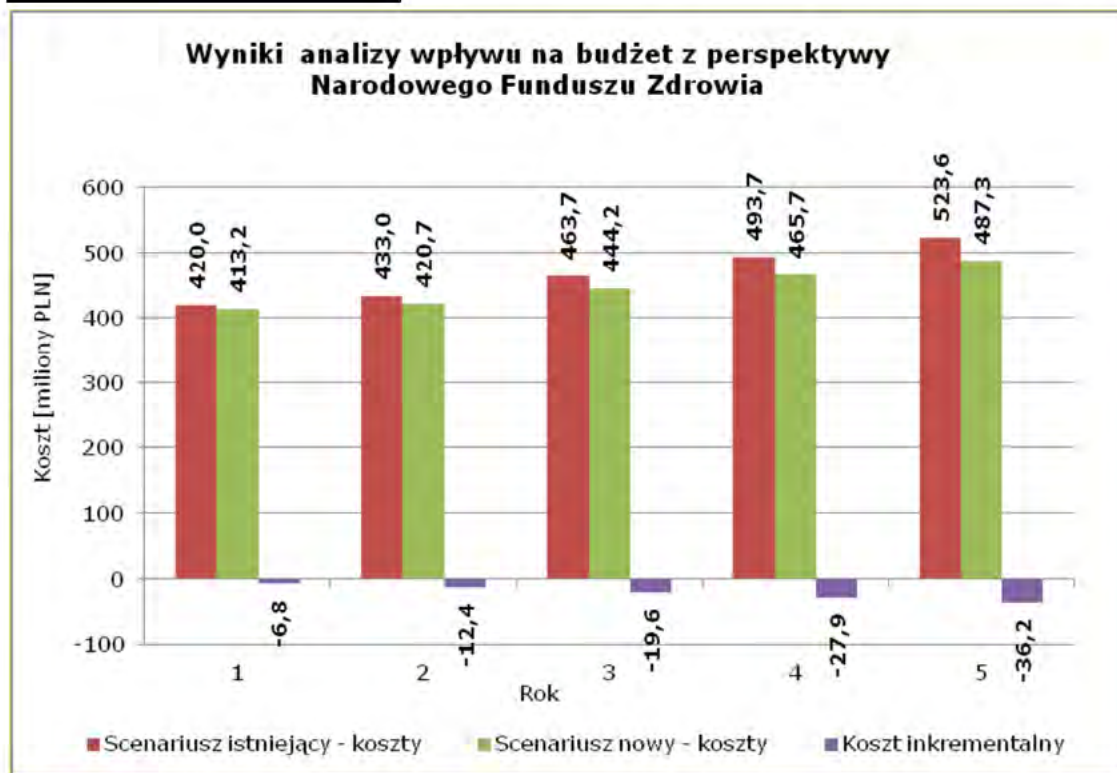
W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane z perspektywy płatnika publicznego koszty całkowite generowane w porównywanych scenariuszach oraz koszt inkrementalny.

Tabela 28
Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	w tym koszt refundacji preparatu Copaxone® [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	w tym koszt refundacji preparatu Copaxone® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
4	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
5	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” łączne wydatki płatnika publicznego zmniejszyłyby się: w pierwszym roku o ██████████ PLN do ██████████ PLN w roku piątym. Oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

Powyższe wyniki analizy przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.



5.10.1. Analiza dodatkowa z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży

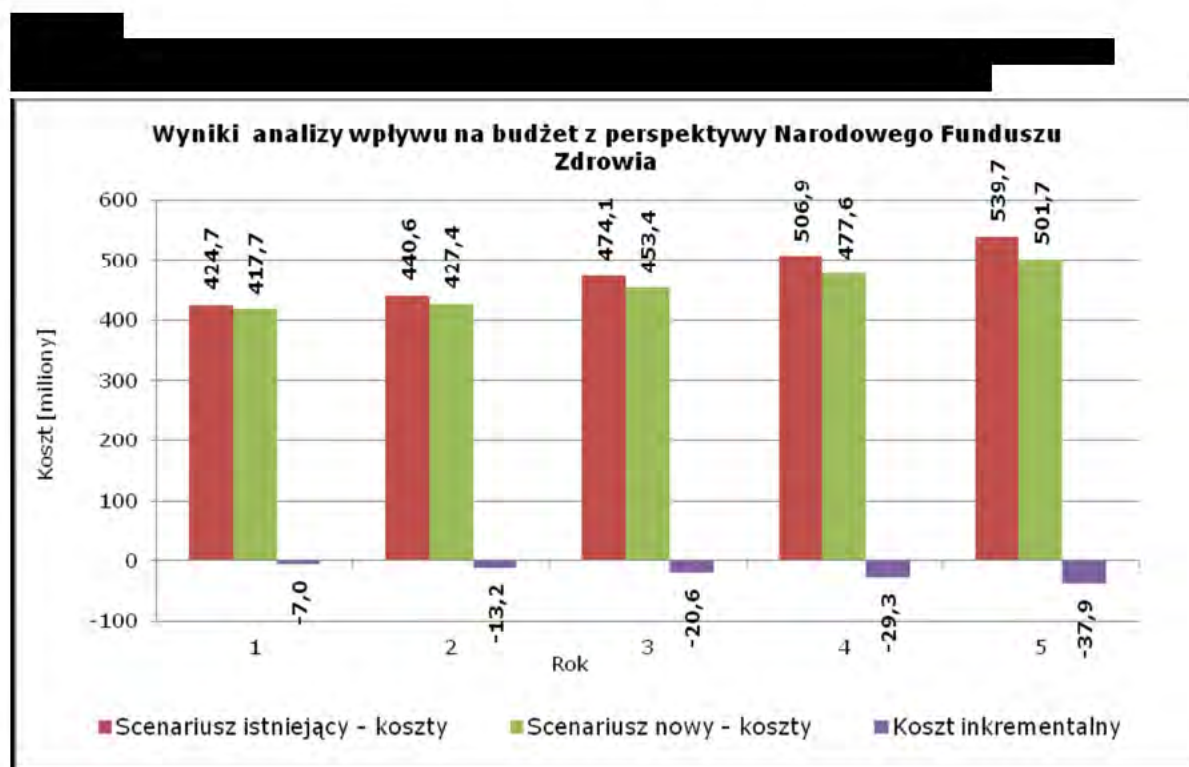
W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane z perspektywy płatnika publicznego koszty całkowite generowane w porównywanych scenariuszach analizy dodatkowej dla populacji osób dorosłych z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży oraz koszt inkrementalny.

Tabela 29
Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – analiza dodatkowa z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	w tym koszt refundacji preparatu Copaxone® [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	w tym koszt refundacji preparatu Copaxone® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1					
2					
3					
4					
5					

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru oraz interferonów β (-1a oraz -1b) jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia łączne wydatki płatnika publicznego zmniejszyłyby się o ██████ PLN w pierwszym roku do ██████ PLN w piątym roku. Oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

Powyższe wyniki analizy przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.



5.11. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy pacjenta

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane z perspektywy pacjenta koszty całkowite generowane w porównywanych scenariuszach oraz koszt inkrementalny.

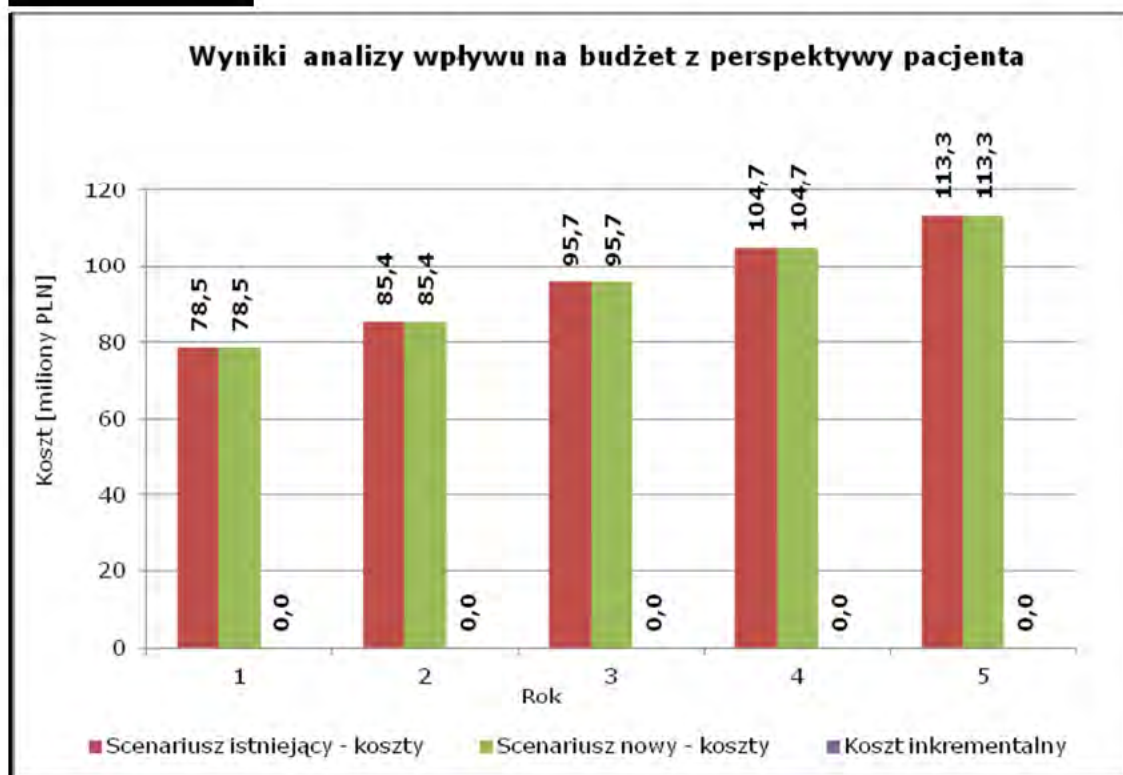
Tabela 30
Przewidywane łączne koszty z perspektywy pacjenta oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa

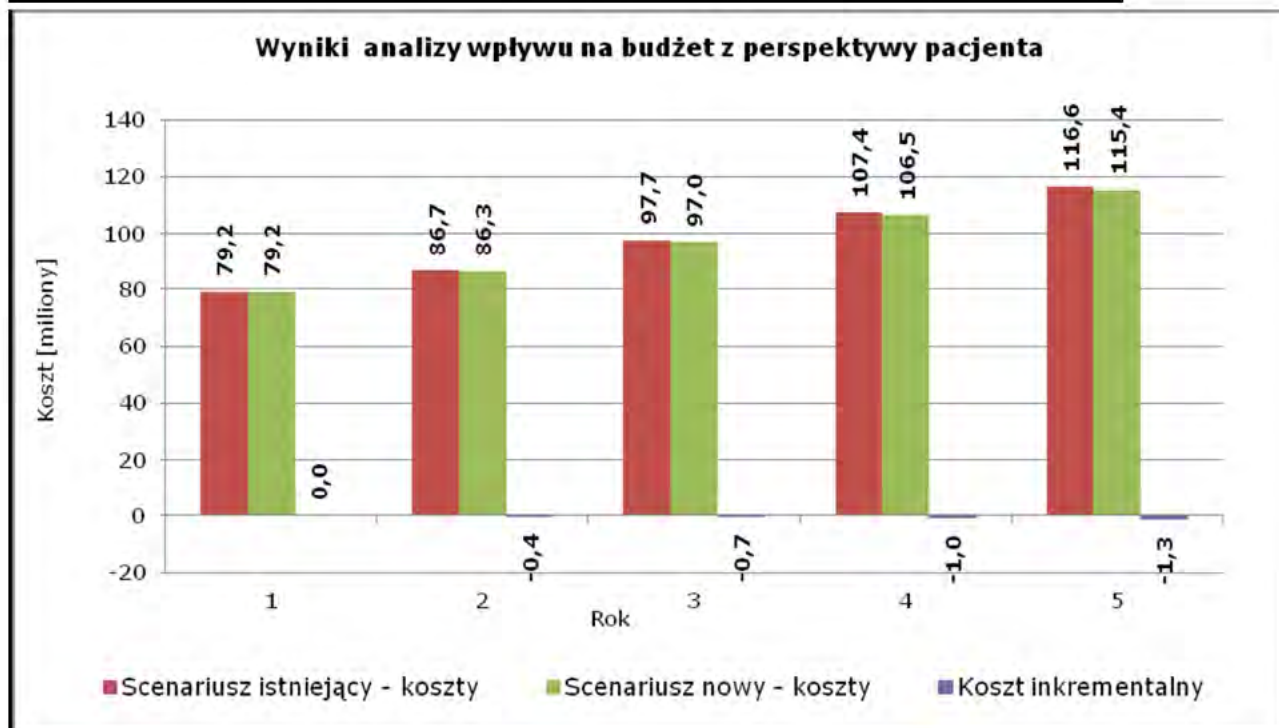
Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	w tym koszt dopłaty do preparatu Copaxone® [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	w tym koszt dopłaty do preparatu Copaxone® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1	██████████	████	██████████	████	████
2	██████████	████	██████████	████	████

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	w tym koszt dopłaty do preparatu Copaxone® [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	w tym koszt dopłaty do preparatu Copaxone® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1	██████████	████	██████████	████	████
2	██████████	████	██████████	████	████
3	██████████	████	██████████	████	████

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” brak różnic w zakresie łącznych wydatków z perspektywy pacjenta pomiędzy rozpatrywanymi scenariuszami.

Powyższe wyniki analizy przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.





5.12. Wyniki analizy wpływu na budżet – zużyte zasoby

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane zużyte opakowania poszczególnych preparatów w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”.

Tabela 32
Przewidywane zużyte zasoby poszczególnych preparatów w ramach programu lekowego – analiza podstawowa

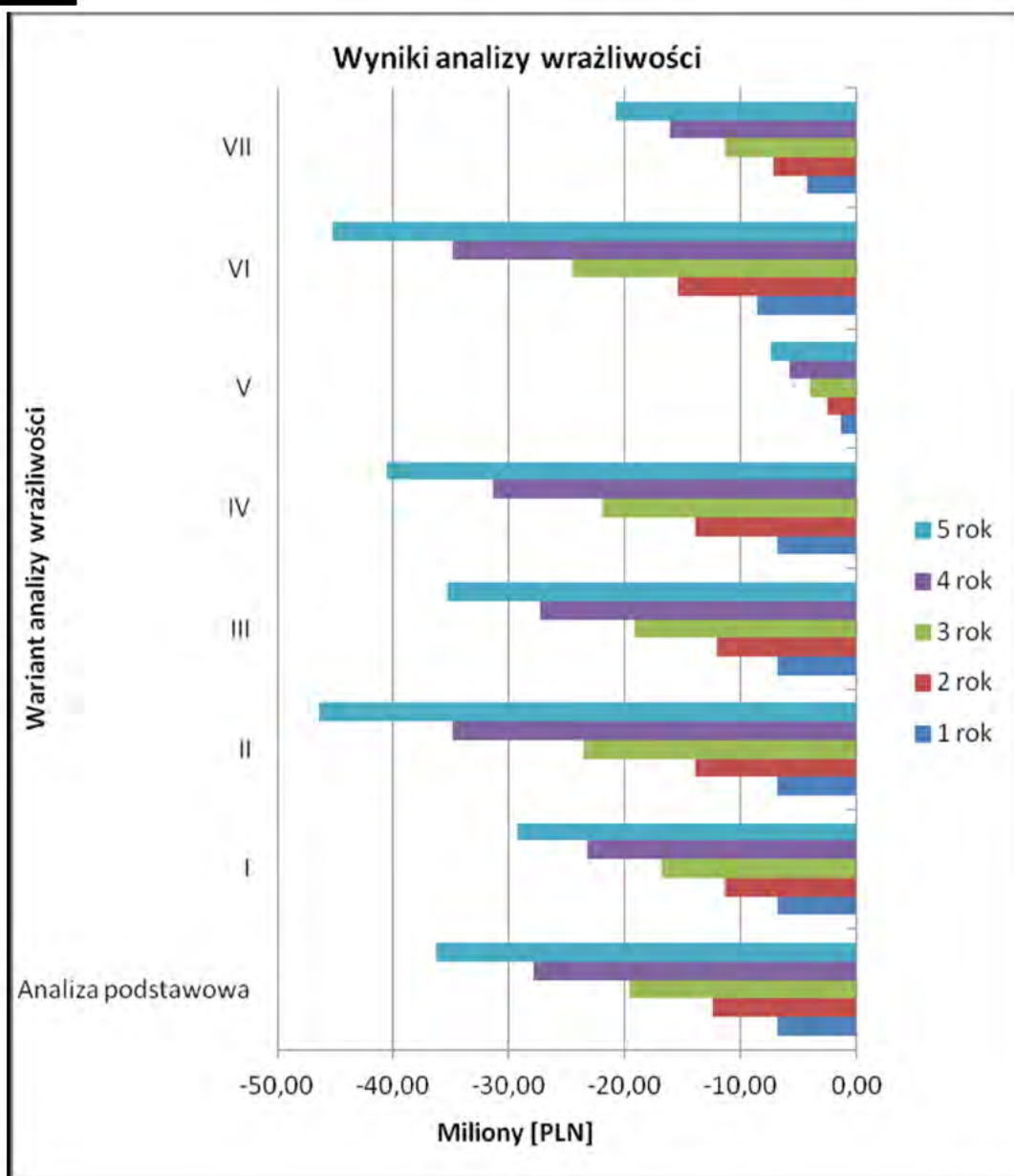
Rok	Copaxone®	Avonex®	Rebif® 44	Rebif® 22	Rebif®-zestaw startowy	Betaferon®	Extavia®
Scenariusz „istniejący”							
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia). Z uwagi na brak różnic w łącznych kosztach z perspektywy pacjenta (koszt inkrementalny wynosi [Redacted] PLN w każdym roku horyzontu czasowego analizy) pomiędzy scenariuszem nowym, a scenariuszem istniejącym w poniższej tabeli nie przedstawiono uzyskanych rezultatów. Dokładne oszacowania znajdują się w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy BIA_Copaxone.xlsx.

Tabela 34.
Wyniki (koszty inkrementalne [PLN]) jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego

Wariant analizy wrażliwości	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



5.14. Analiza scenariuszy skrajnych

Scenariusz minimalny skonstruowano tak, aby oszacować najmniejsze potencjalne oszczędności bądź największe wydatki (przy porównaniu scenariusz nowy vs scenariusz istniejący), natomiast celem scenariusza maksymalnego było oszacowanie największych potencjalnych oszczędności bądź najmniejszych wydatków (przy porównaniu scenariusz nowy vs scenariusz istniejący). W ramach scenariusza minimalnego rozważano wpływ następujących zmian założeń i danych na wyniki:

[REDACTED]

W ramach scenariusza maksymalnego rozważano wpływ następujących zmian założeń i danych na wyniki:

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną prognozowaną łączną liczbę osób dorosłych leczonych w ramach programu lekowego *Leczenia stwardnienia rozsianego* w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, wykorzystaną w scenariuszu minimalnym oraz scenariuszu maksymalnym.

Tabela 35.
Prognozowana łączna liczba osób dorosłych objętych leczeniem w ramach programu lekowego w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy – scenariusze skrajne

Rok refundacji	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego (budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia). Z uwagi na brak różnic w łącznych kosztach z perspektywy pacjenta (koszt inkrementalny wynosi [REDACTED] PLN w każdym roku horyzontu czasowego analizy, dodatkowo brak odpłatności pacjenta za leki w ramach programu lekowego) pomiędzy scenariuszem nowym, a scenariuszem istniejącym w niniejszym dokumencie nie przedstawiono uzyskanych rezultatów. Dokładne oszacowania (w szczególności wyniki analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy pacjenta) znajdują się w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy: BIA_Copaxone.xlsx.

Tabela 36

Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – scenariusz minimalny

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	w tym koszt refundacji preparatu Copaxone® [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	w tym koszt refundacji preparatu Copaxone® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1					
2					
3					
4					
5					

Tabela 37

Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – scenariusz maksymalny

Rok	Scenariusz istniejący [PLN]	w tym koszt refundacji preparatu Copaxone® [PLN]	Scenariusz nowy [PLN]	w tym koszt refundacji preparatu Copaxone® [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
1					
2					
3					
4					
5					

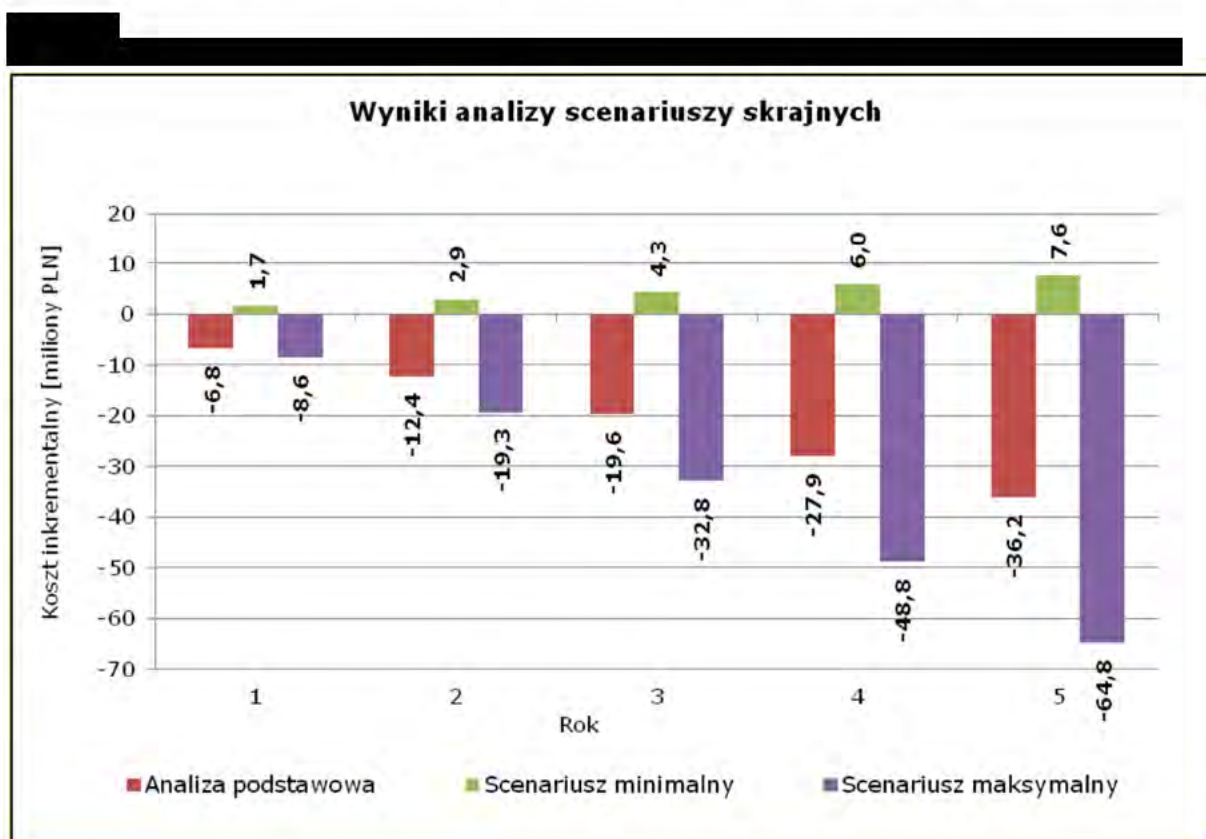
Tabela 38.

Wyniki (koszty inkrementalne [PLN]) analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego

Analiza scenariuszy skrajnych	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok

W scenariuszach maksymalnym w każdym roku horyzontu czasowego analizy należy spodziewać się oszczędności z perspektywy płatnika publicznego. Zaistniałe wydatki w scenariuszu minimalnym związane są głównie z przyjęciem minimalnych udziałów w rynku octanu glatirameru (na poziomie ██████ w porównaniu z ██████ udziałami przyjętymi w scenariuszu nowym w analizie podstawowej) oraz uwzględnienie w scenariuszu istniejącym ██████ udziałów w rynku octanu glatirameru w leczeniu I rzutu w ramach programu (przyjęcie ██████ odsetka osób rozpoczynających terapię w ramach programu u których wystąpiły pierwotne przeciwwskazania dla stosowania interferonów beta).

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

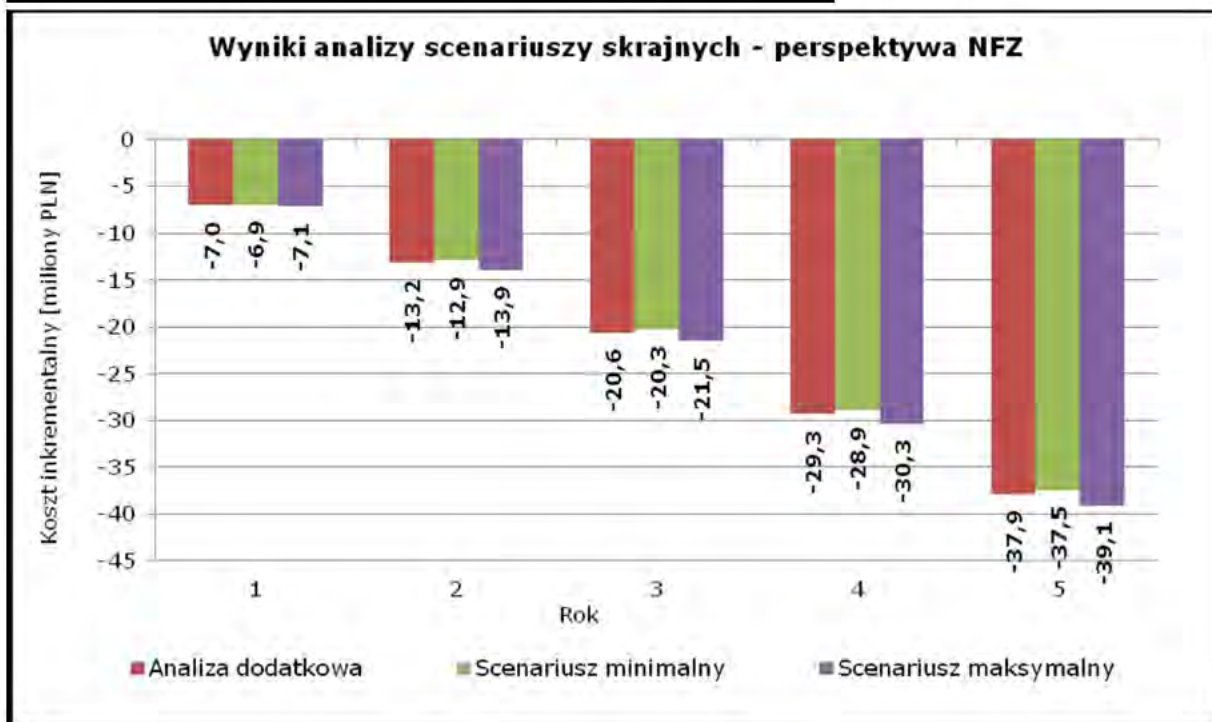
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]



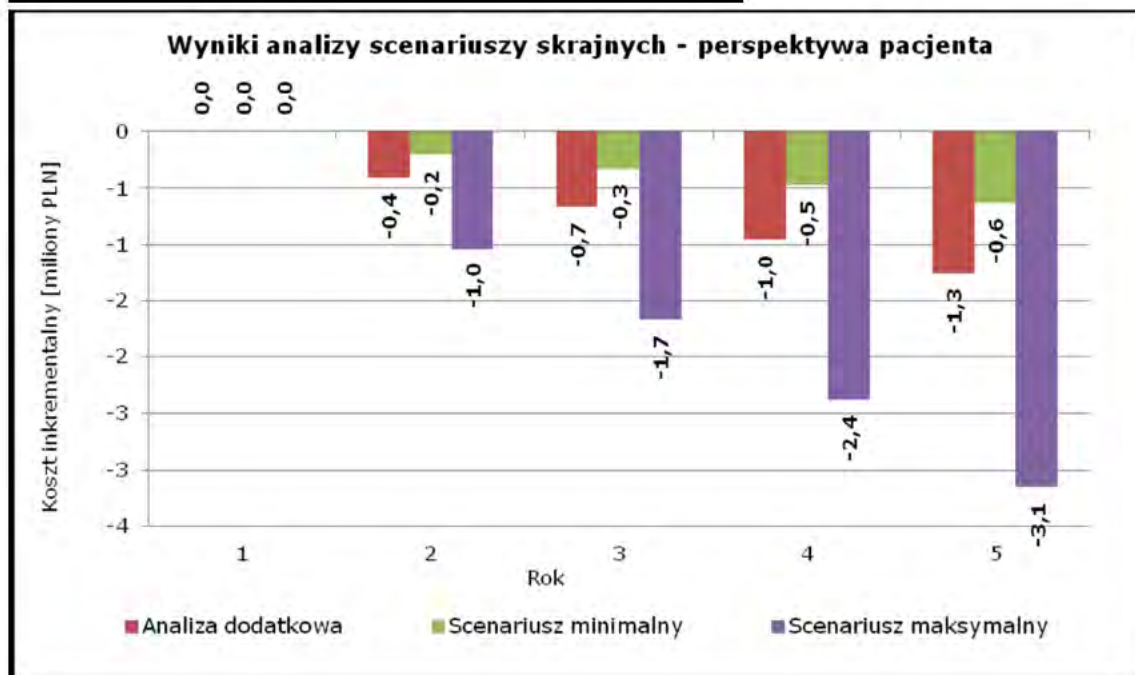
[Redacted text]

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

[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 text]



5.15. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Obecnie octan glatirameru jest finansowany w ramach programu terapeutycznego (od 1 lipca 2012 roku w ramach programu lekowego) „Leczenie stwardnienia rozsianego” u osób dorosłych.

Wprowadzenie finansowania octanu glatirameru w ramach I linii leczenia immunomodulacyjnego generalnie nie powinno mieć wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Wprowadzenie finansowania octanu glatirameru w ramach I linii nie powinno powodować istotnych konsekwencji w wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia (octan glatirameru oraz interferon β cechują się porównywalną skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa [3]).

Wprowadzenie finansowania octanu glatirameru w ramach I linii nie stwarza potrzeby przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki i związanych z tym kosztów.

Powyższe stwierdzenia odnoszą się również do rozważanych w analizie dodatkowej zmian związanych z wprowadzeniem octanu glatirameru jako I linii leczenia u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.

5.16. Aspekty społeczne i etyczne

Wprowadzenie zmian będących przedmiotem niniejszej analizy nie powinno faworyzować jednych grup pacjentów kosztem innych grup. Przy jednakowych potrzebach pacjentów dostęp do nowego refundowanego leku powinien być niekwestionowany.

Wprowadzenie analizowanych zmian nie powinno powodować problemów społecznych, nie powinno powodować stygmatyzacji, nie powinno rodzić dylematów moralnych, stwarzać problemów dotyczących płci ani stwarzać problemów rodzinnych.

Decyzja dotycząca wprowadzenia analizowanych zmian nie stoi w sprzeczności z obowiązującymi obecnie regulacjami prawnymi (tym samym nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie, poza zmianami prawnymi ustanawiającymi octan glatirameru lekiem I linii leczenia immunomodulującego). Decyzja ta nie powinna powodować łamania praw pacjenta ani praw człowieka.

Stosowanie produktu leczniczego Copaxone® nie jest związane ze szczególnymi trudnościami dotyczącymi konieczności informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na leczenie. Stosowanie tego leku nie budzi również trudności w zapewnieniu pacjentowi poufności leczenia ani uwzględnianiu indywidualnych preferencji lub potrzeb czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody leczenia. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Copaxone® jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu lekowego nie powinno wywoływać lęku u chorych leczonych tą technologią lekową jak również nie powinno grozić niezaakceptowaniem tej technologii.

Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Copaxone® jako I linii leczenia immunomodulującego powinno poszerzyć wachlarz możliwych opcji terapeutycznych, co powinno wpłynąć na wzrost poziomu satysfakcji z udzielanej opieki zdrowotnej, a tym samym powinno stanowić odpowiedź na potrzeby chorych wymagających różnych opcji leczenia.

Należy spodziewać się, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Copaxone® jako I linii leczenia będzie stanowić korzyść dla osób kwalifikujących do leczenia immunomodulującego. Szacuje się, że obecnie w Polsce dostępność leczenia jest na niskim poziomie (leczonych jest około 8% chorych na stwardnienie rozsiane) w zestawieniu z danymi z krajów Unii Europejskiej (30% chorych jest leczonych) oraz Stanami Zjednoczonymi (leczonych jest około 45% chorych) [18]. Należy również podkreślić, że nowo wprowadzany program [58], zakładający maksymalnie 5-letni okres leczenia immunomodulującego w ramach programu, spełnia część oczekiwań pacjentów oraz środowiska medycznego, pozwalając na dłuższe prowadzenie terapii lekami immunomodulującymi co mogłoby przełożyć się na przewidywane wymierne korzyści zdrowotne [58], tj.

- a) zmniejszenie odsetka osób niepełnosprawnych dotkniętych SM pozwalające na powrót chorych do czynnego życia i pracy zawodowej,
- b) poprawa sprawności ruchowej,
- c) powstrzymanie postępu choroby, zapobieganie wystąpieniu lub pogłębianiu się inwalidztwa

W ramach analizy dodatkowej oszacowano (sprawdzono) wpływ na budżet płatnika wprowadzenia octanu glatirameru jako leczenia I rzutu u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia (scenariusz nowy).

Z uwagi na zalecanie octanu glatirameru oraz interferonów β (-1a oraz -1b) jako I linii leczenia u dzieci [44] wprowadzenie refundacji octanu glatirameru u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia nie powinno faworyzować jednych grup pacjentów kosztem innych. O udziale w programie lekowym decydują tylko przesłanki natury medycznej stąd, przy jednakowych potrzebach pacjentów dostęp do leczenia powinien być niekwestionowany. Powyższa decyzja refundacyjna nie powinna powodować problemów społecznych, rodzinnych ani dotyczących płci. Nie powoduje dylematów moralnych, lęków oraz zmiany stygmatyzacji. Nie stwarza zagrożenia brakiem akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych.

Dzieci chore na SM stanowią grupę społecznie upośledzoną o największych potrzebach zdrowotnych dla których w obecnej sytuacji prawnej istnieje możliwość leczenia SM w ramach programu lekowego tylko interferonem beta [58]. Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca octanu glatirameru powinna w zmienić ich sytuację, przynosząc wzrost poziomu satysfakcji z otrzymywanej opieki medycznej. Należy podkreślić, że leczenie immunomodulujące u dzieci jest co najmniej tak samo skuteczne jak u osób dorosłych [36], przynosząc poprawę u około [redacted] leczonych dzieci [33].

Pozytywna decyzja refundacyjna nie stoi w sprzeczności z obowiązującymi obecnie regulacjami prawnymi (tym samym nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie, poza zmianami prawnymi ustanawiającymi octan glatirameru I linią leczenia immunomodulującego u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia). Nie powoduje łamania praw pacjenta ani praw człowieka.

Stosowanie octanu glatirameru nie stwarza konieczności szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody, zapewnienia pacjentowi poufności postępowania, uwzględnienia indywidualnych preferencji lub potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.

5.17. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku finansowania terapii octanem glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) w ramach Programu Lekowego (program „*Leczenie stwardnienia rozsianego*”), stosowanego w I linii leczenia lekami immunomodulującymi u chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta dla pięcioletniego horyzontu czasowego ([redacted]).

W analizie wpływu na budżet płatnika oszacowano różnicę kosztów pomiędzy dwoma scenariuszami sytuacyjnymi:

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego u osób dorosłych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” łączne wydatki płatnika publicznego zmniejszyłyby się: w pierwszym roku ████████ PLN do ████████ PLN w roku piątym. Oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru w leczeniu I linii u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia (scenariusz nowy) wydatki płatnika publicznego zmniejszyłyby się o ████████ PLN w pierwszym roku do ████████ PLN w piątym roku. Oszczędności, przy zestawieniu kosztów realizacji porównywanych scenariuszy wynikają z zastąpienia droższych preparatów interferonu β przez tańszy preparat octanu glatirameru.

Perspektywa pacjenta

W przypadku wprowadzenia finansowania octanu glatirameru jako I linii leczenia immunomodulującego u osób dorosłych w ramach programu „Leczenie stwardnienia rozsianego” nie należy spodziewać się zmian w kosztach ponoszonych przez pacjenta (koszty inkrementalne wynosiły ████████ PLN dla każdego roku horyzontu czasowego analizy).

W przypadku wprowadzenia finansowania interferonów β (-1a oraz -1b) u osób dorosłych oraz u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia (scenariusz nowy) należy spodziewać się oszczędności z perspektywy pacjenta (łącznie około ████████ PLN w ciągu 5 lat trwania programu).

Wnioski końcowe

W odniesieniu do stosowania preparatów interferonu β (-1a oraz -1b), leczenie z zastosowaniem octanu glatirameru jest równie skuteczne oraz bezpieczne w leczeniu pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane w postaci rzutowo-remisyjnej [3]. Dodatkowo, uwzględniając wyniki przeprowadzonej polskiej analizy farmakoekonomicznej [2], stosowanie octanu glatirameru jest opłacalną technologią lekową w porównaniu z zastosowaniem preparatów interferonu β (-1a oraz -1b).

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania (przez Narodowy Fundusz Zdrowia) octanu glatirameru, jako I linii leczenia immunomodulującego w ramach programu lekowego w warunkach polskich, wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do preparatu Copaxone® wiąże się z oszczędnościami w budżecie płatnika publicznego (prawdopodobne łączne oszczędności w ciągu 5 lat trwania programu wyniosą około ████████ PLN).

Leczenie immunomodulujące u dzieci jest co najmniej tak samo skuteczne jak u osób dorosłych [36]. Refundacja octanu glatirameru u dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia w ramach programu lekowego stanowi odpowiedź na niezaspokojoną dotychczas potrzebę leczenia. W ramach przeprowadzonej analizy dodatkowej dla populacji osób dorosłych z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży wykazano że pozytywna decyzja refundacyjna

w odniesieniu do preparatu Copaxone® wiąże się z zauważalnymi oszczędnościami w budżecie płatnika publicznego (prawdopodobne łączne oszczędności w ciągu 5 lat trwania programu wyniosą około [REDACTED] PLN).

6. ANEKS

6.1. Kryteria diagnostyczne rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda

Poniższy opis kryteriów diagnostycznych przedstawiono w oparciu o odnalezione publikacje [11, 12, 13].

Tabela 47.
Kryteria diagnostyczne rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonalda

Obraz kliniczny	Dodatkowe dane potrzebne do rozpoznania stwardnienia rozsianego
2 lub więcej rzutów choroby; objawy 2 lub więcej ognisk w badaniu neurologicznym	niepotrzebne
2 lub więcej rzutów choroby; objawy 1 ogniska w badaniu neurologicznym	Zmiany rozsiane w przestrzeni, udokumentowane: - badaniem rezonansu magnetycznego* (MRI), <i>lub</i> - dwa lub więcej ognisk w badaniu MRI w połączeniu ze zmianami w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), <i>lub</i> - wyczekiwanie na kolejny rzut choroby dotyczący innej okolicy OUN
1 rzut choroby; objawy 2 lub więcej ognisk w badaniu neurologicznym	Zmiany rozsiane w czasie, udokumentowane - badaniem MRI, <i>lub</i> - kolejny rzut choroby
1 rzut choroby; objawy 1 ogniska w badaniu neurologicznym	Zmiany rozsiane w przestrzeni, udokumentowane: - badaniem rezonansu magnetycznego* (MRI), <i>lub</i> - dwa lub więcej ognisk w badaniu MRI w połączeniu ze zmianami w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), <i>w połączeniu z</i> zmianami rozszianymi w czasie, udokumentowanymi: - badaniem rezonansu magnetycznego* (MRI), <i>lub</i> - kolejnym rzutem choroby.
postępujące pogorszenie stanu neurologicznego sugerujące SM	Zmiany w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego <i>i</i> Zmiany rozsiane w przestrzeni, udokumentowane: 1) 9 lub więcej ognisk w sekwencji T2 MRI mózgowia, <i>lub</i> 2) 2 lub więcej ognisk w rdzeniu kręgowym, <i>lub</i> 3) 4 – 8 zmian w mózgowiu i 1 w rdzeniu kręgowym <i>lub</i> nieprawidłowy wynik badania wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP) wraz z 4-8 ogniskami w mózgowiu lub <4 ognisk w mózgowiu + <i>1</i> ognisko w rdzeniu kręgowym udokumentowane badaniem MRI <i>i</i> Zmiany rozsiane w czasie, udokumentowane: - badaniem rezonansu magnetycznego* (MRI), <i>lub</i> - ciągła progresja choroby przez 1 rok.

* polegające na wystąpieniu co najmniej 9 ognisk chorobowych w sekwencji T2 odpowiadających morfologią i lokalizacją zmian demielinizacyjnym.

6.2. Prawdopodobieństwo zgonu

Poniższa tabela przedstawia obliczone roczne prawdopodobieństwo zgonu według Tablic Trwania Życia w 2010 roku [41] oraz proporcji: kobiety ████████ mężczyźni ████████ [5]. Średni wiek wyjściowy pacjenta w modelu przyjęto na poziomie ████████, natomiast horyzont czasowy analizy wpływu na budżet ustalono na 5 lat – w związku z tym, dla uproszczenia, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie prawdopodobieństwa zgonu dla pacjentów z przedziału wiekowego 20-60 lat.

Tabela 48.
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu - kobiety	Roczne prawdopodobieństwo zgonu*
20	0,1020%	0,0230%	██████
21	0,1070%	0,0220%	██████
22	0,1080%	0,0220%	██████
23	0,1070%	0,0210%	██████
24	0,1050%	0,0220%	██████
25	0,1050%	0,0230%	██████
26	0,1070%	0,0250%	██████
27	0,1100%	0,0270%	██████
28	0,1150%	0,0290%	██████
29	0,1210%	0,0310%	██████
30	0,1280%	0,0340%	██████
31	0,1370%	0,0370%	██████
32	0,1470%	0,0410%	██████
33	0,1600%	0,0450%	██████
34	0,1740%	0,0500%	██████
35	0,1910%	0,0560%	██████
36	0,2100%	0,0630%	██████
37	0,2310%	0,0700%	██████
38	0,2540%	0,0780%	██████
39	0,2800%	0,0870%	██████
40	0,3090%	0,0970%	██████
41	0,3410%	0,1090%	██████
42	0,3760%	0,1220%	██████
43	0,4160%	0,1380%	██████

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu - kobiety	Roczne prawdopodobieństwo zgonu*
44	0,4590%	0,1550%	██████
45	0,5080%	0,1740%	██████
46	0,5620%	0,1960%	██████
47	0,6220%	0,2200%	██████
48	0,6880%	0,2460%	██████
49	0,7610%	0,2730%	██████
50	0,8380%	0,3030%	██████
51	0,9210%	0,3340%	██████
52	1,0090%	0,3680%	██████
53	1,1020%	0,4040%	██████
54	1,1990%	0,4420%	██████
55	1,2990%	0,4840%	██████
56	1,4040%	0,5290%	██████
57	1,5140%	0,5770%	██████
58	1,6280%	0,6280%	██████
59	1,7490%	0,6810%	██████
60	1,8750%	0,7370%	██████

W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane w analizie dodatkowej dla subpopulacji dzieci i młodzieży roczne prawdopodobieństwo zgonu obliczone według Tablic Trwania Życia w 2010 roku [41] oraz proporcji: dziewczynek do chłopców na poziomie ██████ (Wilczek 2010 [29]). Średni wiek wyjściowy pacjenta w modelu przyjęto na poziomie ██████. Dla uproszczenia, w poniższej tabeli przedstawiono jedynie prawdopodobieństwa zgonu dla pacjentów z przedziału wiekowego 0-18 lat.

Tabela 49.
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych – subpopulacja dzieci i młodzieży

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu - kobiety	Roczne prawdopodobieństwo zgonu*
0	0,5370%	0,4520%	██████
1	0,0360%	0,0310%	██████
2	0,0230%	0,0210%	██████
3	0,0150%	0,0150%	██████
4	0,0120%	0,0120%	██████
5	0,0110%	0,0100%	██████
6	0,0120%	0,0100%	██████
7	0,0120%	0,0100%	██████
8	0,0130%	0,0100%	██████

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu - mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu - kobiety	Roczne prawdopodobieństwo zgonu*
9	0,0140%	0,0100%	██████
10	0,0140%	0,0100%	██████
11	0,0140%	0,0100%	██████
12	0,0160%	0,0110%	██████
13	0,0190%	0,0120%	██████
14	0,0250%	0,0140%	██████
15	0,0360%	0,0170%	██████
16	0,0490%	0,0190%	██████
17	0,0650%	0,0210%	██████
18	0,0800%	0,0230%	██████

7. SPIS TABEL

[REDACTED]	17
[REDACTED]	18
[REDACTED]	19
[REDACTED]	20
[REDACTED]	20
[REDACTED]	23
Tabela 7. [REDACTED]	24
Tabela 8. [REDACTED]	24
Tabela 9. [REDACTED]	25
Tabela 10. Roczne ryzyka wystąpienia rzutów w randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność w porównaniach OG vs INF β -1a oraz OG vs INF β -1b (I linia leczenia immunomodulującego).....	29
Tabela 11. Roczne ryzyka wystąpienia rzutów w badaniach klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych leków immunomodulujących stosowanych w ramach II linii leczenia.	29
Tabela 12. Roczne prawdopodobieństwo progresji w modelu.....	30
Tabela 13. Liczba pacjentów rezygnujących z leczenia immunomodulującego z powodu wystąpienia działań niepożądanych	31
[REDACTED]	35
[REDACTED]	38
Tabela 16. Leki dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” [REDACTED]	41
Tabela 17. Kalkulacja ceny hurtowej brutto z uwzględnieniem zmiennej marży hurtowej w latach 2012-2014	42
Tabela 18. Kalkulacja ceny hurtowej brutto z uwzględnieniem zmiennej marży hurtowej w latach 2012-2014	42
Tabela 19. Kalkulacja rocznego kosztu leczenia interferonem beta-1a na podstawie udziału w rynku poszczególnych preparatów oraz rocznego kosztu ich stosowania	43
Tabela 20. Kalkulacja rocznego kosztu leczenia interferonem beta-1b na podstawie udziału w rynku poszczególnych preparatów oraz rocznego kosztu ich stosowania	44
Tabela 21. Koszt jednostkowy przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z podaniem leku.....	46
Tabela 22. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z kwalifikacją do programu oraz monitorowaniem [REDACTED].....	46
Tabela 23. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu	47
Tabela 24. Koszt jednostkowy specjalistycznej porady ambulatoryjnej w poradni neurologicznej..	47
Tabela 25. Koszt jednostkowy specjalistycznej porady ambulatoryjnej w poradni neurologicznej dziecięcej	48

Tabela 26. Średni miesięczny koszt leczenia objawowo-farmakologicznego	48
Tabela 27. Zestawienie zbiorcze kosztów (podsumowanie analizy kosztów).....	49
Tabela 28 Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa.....	51
Tabela 29 Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – analiza dodatkowa z uwzględnieniem subpopulacji dzieci i młodzieży.....	52
Tabela 30 Przewidywane łączne koszty z perspektywy pacjenta oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – analiza podstawowa.....	53
.....	55
Tabela 32 Przewidywane zużyte zasoby poszczególnych preparatów w ramach programu lekowego – analiza podstawowa.....	56
.....	57
Tabela 34. Wyniki (koszty inkrementalne [PLN]) jednokierunkowej analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego	59
Tabela 35. Prognozowana łączna liczba osób dorosłych objętych leczeniem w ramach programu lekowego w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy – scenariusze skrajne	62
Tabela 36 Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – scenariusz minimalny	63
Tabela 37 Przewidywane łączne koszty budżetu NFZ oraz koszty inkrementalne w 5-letnim horyzoncie czasowym – scenariusz maksymalny	63
Tabela 38. Wyniki (koszty inkrementalne [PLN]) analizy scenariuszy skrajnych z perspektywy płatnika publicznego	63
.....	65
.....	66
.....	66
.....	67
.....	67
.....	68
.....	69
.....	69
Tabela 47. Kryteria diagnostyczne rozpoznania stwardnienia rozsianego według McDonald'a	76
Tabela 48. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych	77
Tabela 49. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych – subpopulacja dzieci i młodzieży	78

8. SPIS SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Schemat 1 [redacted]	26
[redacted]	34
[redacted]	52
[redacted]	53
[redacted]	54
[redacted]	56
[redacted]	61
[redacted]	64
[redacted]	68
[redacted]	70

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009, <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13> (ostatni dostęp 21.04.2011).
2. ██████████ Octan glatirameru w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego – analiza minimalizacji kosztów, Instytut Arcana, Kraków, kwiecień 2011/ Aktualizacja czerwiec 2012 rok.
3. ██████████ Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem β -1a i 1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, Instytut Arcana, Kraków, kwiecień 2011 / aktualizacja czerwiec 2012.
4. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, (marzec 2012).
5. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009, Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ.
6. Copaxone®, Charakterystyka Produktu Leczniczego
7. Rebiff®, Charakterystyka Produktu Leczniczego
8. Betaferon®, Charakterystyka Produktu Leczniczego
9. Avonex®, Charakterystyka Produktu Leczniczego
10. Główny Urząd Statystyczny, Zharmonizowane wskaźniki cen konsumpcyjnych (HICP), http://www.stat.gov.pl/gus/5840_5582_PLK_HTML.htm (ostatni dostęp 30.01.2012).
11. Niżankowski R, Kawalec P, Kielar M, Zastosowanie terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, Kraków, lipiec 2007, http://www.archiwum.aotm.gov.pl/index.php?tpl=pl/wot/pake_zako (ostatni dostęp 19.04.2011).
12. Agencja Oceny Technologii Medycznych, School of Health and Related Research – SCHARR, Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce, Warszawa, marzec 2007, http://www.archiwum.aotm.gov.pl/index.php?tpl=pl/wot/pake_zako (ostatni dostęp 19.04.2011).
13. Mc Donald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Ann. Neurol. 2001, 50: 121-127.
14. Kazibutowska Z, Diagnostyka, rokowanie i leczenie w stwardnieniu rozsianym w kontekście zagadnień rehabilitacji, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, supl. A.
15. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC, Cost-Effectiveness of Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b, and Glatiramer Acetate in Newly Diagnosed Non-primary Progressive Multiple Sclerosis, Value in health, Volume 7, Number 5, 2004, 554–568.
16. Matschay A, Nowakowska E, Hertmanowska H, Kus K, Czubak A, Cost analysis of therapy for patients with multiple sclerosis (MS) in Poland. Pharmacol Rep. 2008 Sep-Oct;60(5):632-44.

17. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R, Mitosek-Szewczyk K, Drozdowski W, Stelmasiak Z, Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 5: 443–452.
18. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, SM w liczbach, <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/60> (ostatni dostęp 18.06.2012).
19. Łobińska A, Stelmasiak Z, Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina. *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38: 361-366.
20. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM, Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11.
21. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al, for the BEYOND Study Group. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–97.
22. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, Lincoln J, Cheriyan J, Szczepanowski K, Kamin SS, Pachner AR, Halper J, Cook SD, Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study, *Neurology*. 2009 Jun 9;72(23):1976-83. Epub 2009 Mar 11.
23. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K, 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 Apr;13(3):245-61.
24. Caon C, Din M, Ching W, Tselis A, Lisak R, Khan O, Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Eur J Neurol*. 2006 May;13(5):471-4.
25. Vallittu, A. M. Peltoniemi, J. Elovaara, I. Kuusisto, H. Farkkila, M. Multanen, J. Eralinna, J. P, The efficacy of glatiramer acetate in b-interferon-intolerant MS patients, *Acta Neurol Scand* 2005, VOL 112; NUMBER 4, pages 234-237.
26. Zweibel H., Copolymer-1 Treatment Study Principal Investigators. Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior to interferon-b-1b-treated multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 378-386.
27. Caon C. Maximising therapeutic outcomes in patients failing on current therapy, *Journal of Neurological Science* 277, S1 (2009): 33-36.
28. Carra A Therapeutic outcome three years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing remitting multiple sclerosis In *Argentyna*, *Eur J Neurol*, 2008;15:386-93.
29. Wilczek A., Stwardnienie rozsiane u dzieci: objawy kliniczne, diagnostyka, różnicowanie i leczenie *Neurologia Dziecięca* Nr 37 Vol. 19/2010 (str. 75-82)
30. „DZIECI TEZ MAJA SM Poradnik dla rodziców dzieci chorych na stwardnienie rozsiane” Redakcja wydania polskiego: Izabela Czarnecka; Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, Warszawa 2009

31. Józwiak S., Stwardnienie rozsiane u dzieci i młodzieży (Krajowy konsultant w dziedzinie neurologii dziecięcej), dostęp do prezentacji z dnia 26.09.2011; http://www.symphoniaserc.pl/files/20110407_1530/Jozwiak_Sergiusz_PedSM_31-Apri-2011.pdf
32. Główny Urząd Statystyczny: Rocznik demograficzny 2011, 2011-11-08, http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm.
33. Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B., *Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku* Neurologia Dziecięca Vol. 14/2005, Nr 28
34. Marszał E., *Stwardnienie rozsiane u dzieci i młodzieży*. Neurologia Dziecięca Nr 24 Vol. 12/2003 (abstrakt)
35. Kotulska K., Kmieć T., Chmielewski D., Józwiak S., *Stwardnienie rozsiane u dzieci. Część 1: Historia, epidemiologia, czynniki ryzyka zachorowania i przebieg naturalny*; Standardy Medyczne – Pediatria i Rodzinne » Tom 7 (2010) » 1 (styczeń-luty); <http://www.standardy.pl/pediatria/2010/1/stwardnienie-rozsiane-u-dzieci-czesc-1-historia-epi> (ostatni dostęp 26.09.2011)
36. Kotulska K., Kmieć T., Chmielewski D., Józwiak S., *Stwardnienie rozsiane u dzieci. Część 2: Diagnostyka, różnicowanie, leczenie* Standardy Medyczne – Pediatria i Rodzinne » Tom 7 (2010) » 2 (marzec-kwiecień); <http://www.standardy.pl/pediatria/2010/2/stwardnienie-rozsiane-u-dzieci-czesc-2-diagnostyka> (ostatni dostęp 26.09.2011)
37. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, Marrosu MG, Martinelli V, Milani N, Moiola L, Patti F, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G; ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS) Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci.* 2009 Jun;30(3):193-9. Epub 2009 Apr 22
38. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, Ramanathan M, Belman A, Chabas D, Gorman MP, Rodriguez M, Rinker JR 2nd, Weinstock-Guttman B; National Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2011 Apr;68(4):437-44. Epub 2010 Dec 13.
39. Sprawozdanie z II spotkania Polskiej Grupy Roboczej Badań nad Dziecięcym Stwardnieniem Rozsianym Warszawa, 5 listopada 2010 roku; *Neurologia Dziecięca* Nr 38 Vol. 19/2010; (107-109) http://www.ptnd.pl/nd/neurologia_38-107-109.pdf
40. Gorman M., Healy B., Polgar-Turcsanyi M., Chitnis T., *Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis* *Arch Neurol.* 2009;66(1):54-59
41. Główny Urząd Statystyczny, *Tablice trwania życia w 2010 r.*, 2011-07-25 http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm (ostatni dostęp 31.01.2012)
42. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. *Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis*. *Neuropediatrics.* 2003 Jun;34(3):120-6.
43. Zarządzenie Nr 69/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
44. Banwell B., Bar-Or A., Giovannoni G., Dale R., Tardieu M., *Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient* *Nat. Rev. Neurol.* 7, 109–122 (2011)

45. Bank Danych Lokalnych GUS, (ostatni dostęp 05.01.2012)
http://www.stat.gov.pl/bdl/app/dane_podgrup.display?p_id=848223&p_token=0.05771211693359257
46. Załącznik nr 15 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
47. Komunikat DGL; Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r.
48. Załącznik nr 2 zarządzenie Nr 3/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
49. Główny Urząd Statystyczny „Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r.”
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf
50. Nawarycz T., Ostrowska-Nawarycz L., Wskaźnik masy ciała u dzieci i młodzieży łódzkiej w wieku szkolnym Pol. Merk. Lek., 2007, XXIII, 136, 264
51. Extavia®, Charakterystyka Produktu Leczniczego
52. Uchwała Nr 3/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2010 r.
53. Uchwała Nr 3/2010/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2010 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2009 r.
54. Uchwała Nr 4/2009/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2009 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2008 r.
55. Uchwała Nr 5/2008/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 marca 2008 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2007 r.
56. Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r.
57. *Barclays Capital Global Healthcare Conference* – Jon Congleton; 16.03.2011;
http://media.corporate-ir.net/media_files/IROL/73/73925/presentation/Barclays_2.pdf
(ostatni dostęp 01.02.2012)
58. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/19/akt.pdf (ostatni dostęp 31.05.2012)
59. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z dnia 13 czerwca 2011 r.)

60. Załącznik nr 15 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
61. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie stwardnienia rozsianego” Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej; Raport Nr: AOTM-OT-431-9/2011; AOTM-OT-430-7/2011; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział Oceny Technologii Medycznych; Warszawa, wrzesień 2011
62. Zarządzenie Nr 98/2008/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 października 2008 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
63. Zarządzenie Nr 65/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
64. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
65. Pierzchała K., Kubicka K., *Rola czynników środowiskowych w patogenezie stwardnienia rozsianego*; Wiadomości lekarskie, 2009, LXII, 1; 37-41; http://wiadomoscilekarskie.pl/pl/articles/item/18027/rola_czynnikow_srodowiskowych_w_patogenezie_stwardnienia_rozsianego (ostatni dostęp 04.06.2012)
66. Pugliattia M., Rosatia G., Carton H. et al., *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*; European Journal of Neurology 2006, 13: 700–722;
67. Potemkowski A. Epidemiology of multiple sclerosis in the region of Szczecin: prevalence and incidence 1993–1995. Neurologia i Neurochirurgia Polska 1999; 33: 575–585. (abstract); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10540720> (ostatni dostęp 04.06.2012);
68. Odpowiedź sekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra na zapytanie nr 310 w sprawie dostępu do leczenia interferonem chorych na stwardnienie rozsiane w woj. śląskim. <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ7.nsf/main/18D06CA2> (ostatni dostęp 06.06.2012)
69. Zapytanie nr 310 do ministra zdrowia w sprawie dostępu do leczenia interferonem chorych na stwardnienie rozsiane w woj. Śląskim; <http://orka2.sejm.gov.pl/IZ7.nsf/main/6482959B> (ostatni dostęp 06.06.2012)
70. Sprawozdanie ze spotkania Zespołu Parlamentarnego ds. SM 16.02.2012; Notatkę sporządziła Magdalena Fac, Sekretarz Generalna PTRS; http://www.ptsr.org.pl/pl/files/20120221_1650/Sprawozdanie_ze_spotkania_Zespołu_Parlamentarnego_ds_SM_2012-02-16.pdf (ostatni dostęp 06.06.2012)
71. Wyniki Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2011 Podstawowe informacje o sytuacji demograficzno-społecznej ludności Polski oraz zasobach mieszkaniowych (http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12766_PLK_HTML.htm; ostatni dostęp 31.05.2012)
72. Selmaj K., Stwardnienie rozsiane kryteria diagnostyczne i naturalny przebieg choroby Polski Przegląd Neurologiczny, 2005, tom 1, nr 3;

73. Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
74. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
75. Calabrese M., Bernardi V., Atzori M., et al. *Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing–remitting multiple sclerosis* Mult Scler published online 12 January 2011; DOI: 10.1177/1352458510394702
76. Carter NJ, Keating GM, *Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis*. Drugs. 2010 Aug 20;70(12):1545-77. doi: 10.2165/11204560-000000000-00000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687620> (abstrakt)
77. Komunikat DGL; Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do marca 2012 r.