



Octan glatirameru w leczeniu
rzutowo-remisyjnej postaci
stwardnienia rozsianego
– analiza minimalizacji kosztów





© 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..... | 7 |
| 2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ RAPORTU HTA..... | 8 |
| 3. INDEKS SKRÓTÓW..... | 9 |
| 4. STRESZCZENIE | 11 |
| 5. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW | 15 |
| 5.1. Metodyka..... | 15 |
| 5.1.1. Cel analizy | 15 |
| 5.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego..... | 15 |
| 5.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej | 16 |
| 5.1.4. Perspektywa | 17 |
| 5.1.5. Horyzont czasowy..... | 17 |
| 5.1.6. Dyskontowanie | 17 |
| 5.1.7. Technika analityczna | 17 |
| 5.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej | 18 |
| 5.2.1. Octan glatirameru vs. interferon β -1a..... | 18 |
| 5.2.2. Octan glatirameru vs. interferon β -1b..... | 20 |
| 5.3. Model decyzyjny | 22 |
| 5.3.1. Opis modelu..... | 22 |
| 5.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji..... | 27 |
| 5.3.3. Parametry kosztowe | 28 |
| 5.3.3.1. Koszty leków immunomodulujących | 29 |
| 5.3.3.2. Koszty leczenia objawowego..... | 31 |
| 5.3.3.3. Koszty leczenia rzutów choroby | 33 |
| 5.3.3.4. Koszty utraconej produktywności | 34 |
| 5.3.4. Ryzyka zdarzeń..... | 36 |
| 5.3.4.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu..... | 37 |
| 5.3.4.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby | 37 |
| 5.3.4.3. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych | 38 |
| 5.3.4.4. Prawdopodobieństwo zgonu | 39 |
| 5.3.5. Zestawienie parametrów modelu..... | 40 |
| 5.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji..... | 41 |
| 5.4.1. Octan glatirameru vs. interferon β -1a..... | 41 |
| 5.4.1. Octan glatirameru vs. interferon β -1b | 44 |
| 5.5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów | 47 |
| 5.5.1. Analiza podstawowa | 47 |

| | | |
|----------|--|----|
| 5.5.1.1. | Octan glatirameru vs. interferon β -1a | 47 |
| 5.5.1.2. | Octan glatirameru vs. interferon β -1b | 48 |
| 5.5.2. | Analiza wrażliwości | 49 |
| 5.5.2.1. | Octan glatirameru vs. interferon β -1a | 50 |
| 5.5.2.2. | Octan glatirameru vs. interferon β -1b | 54 |
| 5.5.3. | Analiza scenariuszy skrajnych | 58 |
| 5.5.3.1. | Octan glatirameru vs. interferon β -1a | 58 |
| 5.5.3.2. | Octan glatirameru vs. interferon β -1b | 60 |
| 5.5.4. | Analiza progowa | 62 |
| 5.5.4.1. | Oszacowanie wartości ilorazu kosztu stosowania leków immunomodulujących i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących te leki | 64 |
| 6. | PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH | 66 |
| 7. | OGRANICZENIA ANALIZY | 67 |
| 8. | DYSKUSJA I WNIOSKI | 69 |
| ■ | [Redacted] | 74 |
| ■ | [Redacted] | 74 |
| ■ | [Redacted] | 74 |
| ■ | [Redacted] | 74 |
| ■ | [Redacted] | 75 |
| ■ | [Redacted] | 75 |
| ■ | [Redacted] | 75 |
| ■ | [Redacted] | 76 |
| ■ | [Redacted] | 76 |
| ■ | [Redacted] | 76 |
| ■ | [Redacted] | 76 |
| ■ | [Redacted] | 76 |
| ■ | [Redacted] | 78 |
| ■ | [Redacted] | 78 |
| ■ | [Redacted] | 78 |
| ■ | [Redacted] | 79 |
| ■ | [Redacted] | 80 |
| ■ | [Redacted] | 84 |
| ■ | [Redacted] | 85 |
| ■ | [Redacted] | 89 |
| ■ | [Redacted] | 96 |
| ■ | [Redacted] | 97 |
| ■ | [Redacted] | 98 |
| 10. | ZAŁĄCZNIKI | 99 |

| | | |
|--------------|---|------------|
| 10.1. | Przegląd analiz ekonomicznych | 99 |
| 10.2. | Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych..... | 110 |
| 10.3. | Długookresowe badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo octanu glatirameru w leczeniu RRMS | 113 |
| 10.4. | Strategie wyszukiwania użyteczności | 114 |
| 11. | SPIS TABEL | 115 |
| 12. | SPIS WYKRESÓW | 118 |
| 13. | PIŚMIENNICTWO | 119 |

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

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

Data zakończenia analizy: kwiecień 2011 r.

Data zakończenia analizy dodatkowej dla populacji dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia: październik 2011 r.

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

2. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W AKTUALIZACJĘ RAPORTU HTA

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

Data zakończenia aktualizacji analizy: 18.06.2012 r.

3. INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|----------|---|
| DDD | zalecana dzienna dawka (<i>Defined Daily Dose</i>) |
| amp | ampułka |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>) |
| CAL | rodzaj zmian na skórze (<i>combined active lesion</i>) |
| CI | przedział ufności (<i>confidence interval</i>) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (<i>cost-minimization analysis</i>) |
| CSI | metoda, oparta na wykorzystaniu Internetu, badająca uwagę, szybkość myślenia, szybkość odpowiedzi oraz pamięć wzrokową (<i>Cognitive Stability Index</i>) |
| EDSS | Rozszerzona Skala Niewydolności Ruchowej Kurtzkego (<i>Expanded Disability Status Scale</i>) |
| eod | co drugi dzień (<i>every other day</i>) |
| FLAIR | metoda obrazowania |
| GA | octan glatirameru (<i>glatiramer acetate</i>) |
| HCIP | Zharmonizowany Wskaźnik Cen Konsumpcyjnych (<i>Harmonized Index of Consumer Prices</i>) |
| HR | hazard względny (<i>hazard ratio</i>) |
| h | godzina |
| INF β-1a | interferon β-1a |
| INF β-1b | interferon β-1b |
| inj | iniekcja |
| mcg | mikrogram |
| mg | miligram |
| MR | rezonans magnetyczny |
| MS, SR | stwardnienie rozsiane (<i>multiple sclerosis</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| P | poziom istotności statystycznej |
| PD | gęstość protonów (<i>proton density</i>) |
| POZ | podstawowa opieka zdrowotna |
| PT | program terapeutyczny |

| | |
|---------|---|
| RRMS | rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozlanego (<i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>) |
| SPMS | wtórnie postępująca postać stwardnienia rozlanego (<i>secondary progressive multiple sclerosis</i>) |
| qd | raz dziennie (<i>quaque die</i>) |
| T1 | rodzaj obrazowania MR |
| T2 | rodzaj obrazowania MR |
| Z-score | liczba odchyżeń standardowych od średniej masy kostnej właściwej do analizowanego wieku i płci |

4. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów octanu glatirameru z interferonem β -1a oraz z interferonem β -1b w leczeniu rzutowo – remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. Dodatkowo przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów octanu glatirameru z interferonem β -1a oraz

z interferonem β -1b w leczeniu rzutowo – remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego w populacji dzieci i młodzieży od 12 roku życia do 18 roku życia.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Metodyka: analiza minimalizacji kosztów

Analizę minimalizacji kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej glatirameru z rekombinowanym interferonem β (1a oraz 1b) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego. Badania włączone do tej analizy (BEYOND, BECOME i REGARD oraz *Calabrese 2012*) nie wykazały różnic istotnych statystycznie w efektach klinicznych pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi, biorąc pod uwagę pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rozpatrywanych terapii.

Istotne statystycznie różnice osiągnięto wyłącznie dla niektórych punktów końcowych związanych z oceną stanu zaawansowania choroby za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. W związku z umiarkowaną zależnością pomiędzy liczbą zmian w obrazie MR, a stanem klinicznym pacjenta w dłuższej perspektywie czasu, niniejszą analizę stanowi analiza minimalizacji kosztów (najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamienych różnic dotyczących efektów porównywanych interwencji).

W celu oszacowania kosztów leczenia w horyzoncie dłuższym niż horyzont badań

klinicznych (około 2 lat, w zależności od badania) przeprowadzono modelowanie. Skonstruowano model decyzyjny Markowa opierający się na tzw. symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) wykonanej metodą Monte Carlo, z horyzontem dożywnym oraz stopą dyskontową dla kosztów na poziomie 5%.

W analizie przyjęto długość leczenia immunomodulującego MS (octanem glatirameru oraz interferonem β) wynoszącą maksymalnie 60 miesięcy (5 lat), zgodnie z zapisami Załącznika B.29. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r.

W analizie wykorzystano polskie dane kosztowe. Rozważano perspektywę społeczną, gdzie ujęto koszty bezpośrednie oraz pośrednie oraz perspektywy płatnika publicznego i wspólną (NFZ + pacjent). Uwzględniono koszty leczenia immunomodulującego, koszty leczenia objawowego, koszty leczenia rzutów choroby oraz koszty utraconej produktywności.

Stabilność uzyskanych w analizie wyników oceniono w ramach analizy wrażliwości, poprzez zmianę wartości kluczowych parametrów i założeń modelu. Ponadto przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Perspektywa płatnika publicznego

Przeprowadzona dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1a analiza minimalizacji kosztów wykazała, że dla rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim:

- łączny koszt leczenia w grupie stosującej octan glatirameru wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia w grupie stosującej interferon β -1a wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia octanem glatirameru jest niższy o ████████ PLN od kosztów leczenia interferonem β -1a.

Przeprowadzona dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1b analiza minimalizacji kosztów wykazała, że dla rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim:

- łączny koszt leczenia w grupie stosującej octan glatirameru wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia w grupie stosującej interferon β -1b wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia octanem glatirameru jest niższy o ████████ PLN od kosztów leczenia interferonem β -1b.

Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Przeprowadzona dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1a analiza minimalizacji kosztów wykazała, że dla rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim:

- łączny koszt leczenia w grupie stosującej octan glatirameru wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia w grupie stosującej interferon β -1a wynosi ████████ PLN,

- łączny koszt leczenia octanem glatirameru jest niższy o ████████ PLN od kosztów leczenia interferonem β -1a.

Przeprowadzona dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1b analiza minimalizacji kosztów wykazała, że dla rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim:

- łączny koszt leczenia w grupie stosującej octan glatirameru wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia w grupie stosującej interferon β -1b wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia octanem glatirameru jest niższy o ████████ PLN od kosztów leczenia interferonem β -1b.

Perspektywa społeczna

Przeprowadzona dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1a analiza minimalizacji kosztów wykazała, że dla rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim:

- łączny koszt leczenia w grupie stosującej octan glatirameru wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia w grupie stosującej interferon β -1a wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia octanem glatirameru jest niższy o ████████ PLN od kosztów leczenia interferonem β -1a.

Przeprowadzona dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1b analiza minimalizacji kosztów wykazała, że dla rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim:

- łączny koszt leczenia w grupie stosującej octan glatirameru wynosi ████████ PLN,
- łączny koszt leczenia w grupie stosującej interferon β -1b wynosi ████████ PLN,

- łączny koszt leczenia octanem glatirameru jest niższy o [REDACTED] PLN od kosztów leczenia interferonem β -1b.

Koszty leczenia w ramach programu terapeutycznego

Dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1a koszty leczenia w ramach programu terapeutycznego (maksymalnie 5 lat) wynoszą:

- [REDACTED] PLN dla octanu glatirameru,
- [REDACTED] PLN dla interferonu β -1a.

Dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1b koszty leczenia w ramach programu terapeutycznego wynoszą:

- [REDACTED] PLN dla octanu glatirameru,
- [REDACTED] PLN dla interferonu β -1b.

Wniosek końcowy

W horyzoncie dożywnym leczenie octanem glatirameru jest równie skuteczne i mniej kosztowne w porównaniu do terapii interferonem β -1a i interferonem β -1b. Różnice w kosztach całkowitych pomiędzy poszczególnymi interwencjami wynikają z odmiennego poziomu wyceny substancji stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozlanego”. Uzyskane oszczędności na jednego pacjenta wynoszą [REDACTED] PLN bądź [REDACTED] PLN, co w przeliczeniu na wszystkich chorych korzystających z programu lekowego może przynieść znaczące oszczędności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

5. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

5.1. Metodyka

5.1.1. Cel analizy

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

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

5.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania octanu glatirameru (preparat Copaxone®) w populacji chorych z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozlanego wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*).

Populacja (P)

Według charakterystyki produktu leczniczego [13], preparat Copaxone® (octan glatirameru) jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów, u których wystąpił pierwszy zdefiniowany kliniczny epizod i są oni zaliczani do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia klinicznie jawnej postaci stwardnienia rozlanego (ang. *clinically definite multiple sclerosis*),
- pacjentów ambulatoryjnych (np. którzy są w stanie chodzić bez niczyjej pomocy) ze stwardnieniem rozlanym w postaci nawrotowej (RRMS). W badaniach klinicznych stan ten charakteryzował się wystąpieniem co najmniej dwóch napadów zaburzeń neurologicznych w okresie poprzedzających dwóch lat. Celem leczenia jest zmniejszenie częstotliwości rzutów choroby.

Preparat Copaxone® nie jest wskazany u pacjentów z chorobą pierwotnie lub wtórnie postępującą [13].

Populację docelową niniejszej analizy stanowili pacjenci z postacią rzutowo – remisyjną stwardnienia rozlanego (RRMS) (na podstawie randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [37]).

Interwencja (I)

W analizie oceniano opłacalność leczenia rzutowo – remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego z zastosowaniem octanu glatirameru (preparat Copaxone®).

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,
- najtańszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Pacjenci z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego mogą korzystać z programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” [46] (od 01.07.2012; wcześniej program terapeutyczny). W ramach tego programu Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje stosowanie octanu glatirameru oraz interferonów β -1a i β -1b. Substancje te należą do grupy preparatów immunomodulujących (grupa L03 wg klasyfikacji ATC [71]).

W niniejszej analizie octan glatirameru porównywano z interferonem β -1a oraz z interferonem β -1b.

Efekty zdrowotne (O)

Analizę minimalizacji kosztów poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej glatirameru z rekombinowanym interferonem β u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego [37]. Badania włączone do tej analizy (BEYOND [48], BECOME [9] i REGARD [39] oraz *Calabrese 2011* [10]) nie wykazały różnic istotnych statystycznie w efektach klinicznych pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi biorąc pod uwagę pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rozpatrywanych terapii. Istotne statystycznie różnice osiągnięto wyłącznie dla niektórych punktów końcowych związanych z oceną stanu zaawansowania choroby za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. W związku z umiarkowaną zależnością pomiędzy liczbą zmian w obrazie MR, a stanem klinicznym pacjenta w dłuższej perspektywie czasu [8], niniejszą analizę stanowi analiza minimalizacji kosztów (najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamiennych różnic dotyczących efektów porównywanych interwencji). Dokładne dane dotyczące skuteczności klinicznej zamieszczono w rozdziale 5.2.

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów dla porównania octanu glatirameru z interferonem β -1a oraz interferonem β -1b jest koszt inkrementalny (ang. *incremental cost*), wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji o takiej samej skuteczności klinicznej.

5.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

1. Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
2. Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
3. Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejszą analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wcześniej przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej.

5.1.4. Perspektywa

W celu obliczenia całkowitych kosztów stosowanych terapii w analizie minimalizacji kosztów przyjęto trzy perspektywy: płatnika publicznego za usługi zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia), wspólną (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjent) oraz społeczną.

Stwardnienie rozsiane jest chorobą wykrywaną u osób młodych (zgodnie z wynikami polskich i zagranicznych badań populacyjnych średni czas, w którym ma miejsce początek choroby wynosi ■ lat [5, 30, 35, 36]), o charakterze postępującym, trwającą do końca życia. Bardzo często chory jest niezdolny do pracy i wymaga pomocy osób trzecich. Dlatego też koszty leczenia stwardnienia rozsianego oszacowano z perspektywy społecznej.

5.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest stwardnienie rozsiane (konsekwencje zdrowotne objawiają się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie ■ lat. W powyższym modelu jako długość cyklu przyjęto 1 miesiąc.

W analizie przyjęto długość leczenia immunomodulującego MS (octanem glatirameru oraz interferonem β) wynoszącą maksymalnie 60 miesięcy (5 lat), zgodnie z zapisami Załącznika B.29. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. [46].

5.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie kosztów na poziomie 0%.

5.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów, koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1a oraz dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1b w populacji ocenianej, przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych metod terapii.

W randomizowanych badaniach klinicznych porównujących bezpośrednio octan glatirameru z interferonem β -1a (REGARD [39]) oraz interferonem β -1b (BEYOND [48], BECOME [9]) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie porównywanych metod terapii. Z tego powodu ocenę opłacalności stosowania octanu glatirameru w leczeniu postaci rzutowo – remisyjnej MS przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów. Jest to najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamienych różnic dotyczących efektów porównywanych interwencji.

5.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

5.2.1. Octan glatirameru vs. interferon β -1a

Do analizy efektywności klinicznej [37] włączono dwa badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność octanu glatirameru (GA) do interferonu β -1a (INF β -1a) w leczeniu rzutowo – remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego: REGARD [39] oraz *Calabrese 2011* [10].

Badanie REGARD (publikacja *Mikol 2008*) [39] to wielośrodkowe i wielonarodowe 96-tygodniowe badanie z randomizacją, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania octanu glatirameru (20 mg qd) oraz interferonu β -1a (44 mcg trzy razy w tygodniu). Dokładniejszy opis tego badania zawarto w analizie efektywności klinicznej [37]. Przeanalizowano dane 764 pacjentów (średni wiek 36 lat, 30% mężczyzn), z których 378 osób zakwalifikowano do terapii GA.

W badaniu REGARD [39] otrzymane wyniki po 96 tygodniach obserwacji analizowano pod kątem pierwszorzędowych, drugorzędowych oraz trzeciorzędowych punktów końcowych. Zestawienie rozpatrywanych punktów końcowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Badanie REGARD – punkty końcowe

| Punkty końcowe | |
|-----------------|---|
| Pierwszorzędowe | Czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby po zastosowaniu interwencji |
| Drugorzędowe | Liczba aktywnych zmian (ognisk chorobowych) w sekwencji T2 w badaniu rezonansem magnetycznym, liczba zmian wychwytyjących gadolin w jednym skanie na jednego pacjenta, modyfikacja wielkości zmian w obrazie T2-zależnym, modyfikacja wielkości zmian wychwytyjących gadolin. |
| Trzeciorzędowe | Jakość zmian, T1 hipointensywność, modyfikacja wielkości zmian T1-hipointensywnych, objętość mózgu, inne następstwa nawrotu, progresja niepełnosprawności. |

W ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego: czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby po zastosowaniu interwencji nie różnił się statystycznie między grupami i wyniósł 432 dni dla pacjentów leczonych GA oraz 495 dni dla chorych otrzymujących IFN β -1a (HR= 0,943; P = 0,643) [39].

Spośród efektów drugorzędowych, jedynym efektem klinicznym w ocenie, którego stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi schematami leczenia była liczba zmian przypadająca na każdorazowy skan pacjenta, przy użyciu kontrastu na bazie gadolinu (wykazano istotne różnice między grupami (P = 0,0002)). Średnia liczba zmian pojawiających się u pacjentów leczonych octanem glatirameru wyniosła 0,41, natomiast w grupie chorych otrzymujących interferon β -1a osiągnęła wartość 0,24. Istotnymi trzeciorzędowymi punktami końcowymi były: jakość zmian chorobowych oraz zmiany w objętości mózgu. Powołując się na badanie *Brex 2002* [8], należy stwierdzić, że dokładny związek pomiędzy wynikami obrazowania MR, a stanem klinicznym pacjenta jest nieznan.

W badaniu REGARD [39] oceniano także bezpieczeństwo stosowanych interwencji. Liczba wystąpień działań niepożądanych wymagających leczenia w obu grupach była podobna (1880 w grupie IFN β -1a oraz 1917 w grupie GA), jednakże 95% tych zdarzeń dotyczyła działań niepożądanych łagodnych lub umiarkowanych. Działania niepożądane pojawiały się istotnie częściej u pacjentów stosujących interferon (choroby grypopodobne, bóle głowy, mięśnioból, duszność, wzrost poziomu aminotransferazy, lokalne reakcje na wstrzykiwanie leku).

Autorzy umieścili również informację o rezygnacji z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych – spośród 375 pacjentów leczonych octanem glatirameru 19 (5%) zrezygnowało z badania z powodu działań niepożądanych, a wśród 381 chorych otrzymujących interferon β -1a liczba ta wyniosła 23 osób (6%) (różnica nieistotna statystycznie) [39].

W badaniu pilotowym *Calabrese 2012* [10] pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do trzech grup terapeutycznych stosujących: 1) GA podawany podskórnie raz dziennie w dawce 20 mg (55 pts); 2) interferon β -1a podawany podskórnie w dawce 44 μ g trzy razy w tygodniu (INF β -1a, n=55 pts); 3) interferon β -1a podawany domięśniowo w dawce 30 μ g raz

w tygodniu (INF β -1a, n=55 pts), przez okres 2 lat. W każdej z grup znalazło się po około 50 pacjentów.

W publikacji *Calabrese 2012* [10] rozpatrywano następujące punkty końcowe:

- Roczna stopa rzutów,
- Progresja niepełnosprawności w skali EDSS (zmiana liczby punktów),
- Zmiany w obrazie uzyskanym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (zmiany zapalne w korze, zmiany istoty białej w obrazie T2 [T2 WM], zmiany wzmocnione gadolinem w obrazie T1 oraz procentowy spadek frakcji istoty szarej [GMF]).

Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w analizie efektywności klinicznej [37] dla punktów końcowych roczna stopa rzutów oraz progresja niepełnosprawności w skali EDSS nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy zastosowanymi ramionami terapeutycznymi (GA vs INF β -1a podawany podskórnym oraz GA vs INF β -1a podawany domięśniowo).

W badaniu *Calabrese 2012* [10] zaobserwowano statystycznie istotne różnice w wystąpieniu nowych zmian zapalnych w korze mózgowej na korzyść interferonu β -1a podawanego podskórnym zarówno dla krótszego (1 rok), jak i dłuższego (2 lata) okresu obserwacji. Obliczona różnica średnich zmian dla porównania GA vs INF β -1a podawany podskórnym w ocenie wystąpienia nowych zmian podczas 1 roku obserwacji znajduje się na pograniczu istotności statystycznej (w kierunku na korzyść octanu glatirameru): (95% CI: -0,82; 0,02). W ocenie pozostałych punktów końcowych dotyczących średniej liczby zmian w obrazie MRI nie wykazano różnic lub istotnych statystycznie różnic w analizowanych okresach obserwacji. [37]

5.2.2. Octan glatirameru vs. interferon β -1b

Przy porównaniu octanu glatirameru z interferonem β -1b badaniami włączonymi do analizy efektywności klinicznej [37] były badania BEYOND (publikacja *O'Connor 2009*) [48] oraz BECOME (publikacja *Cadavid 2009*) [9].

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym BEYOND [48] porównywano skuteczność IFN β -1b (podawanego w dwóch dawkach 250 mcg lub 500 mcg co drugi dzień) i octanu glatirameru (20 mg raz dziennie). W badaniu uczestniczyło 2244 pacjentów (średni wiek 35 lat, 70% kobiet), z czego 448 otrzymywało GA a pozostali interferon (899 w dawce 500 mcg, 897 w dawce 250 mcg). Wyniki leczenia były oceniane co kwartał, po 2–3,5 roku terapii. Zestawienie ocenianych punktów końcowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Badanie BEYOND – punkty końcowe

| Punkty końcowe | |
|-----------------|---|
| Pierwszorzędowe | Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby, odsetek pacjentów bez rzutu w ciągu 2 lat. |
| Drugorzędowe | Zmiana w liczbie dni, w których następuje progresja (mierzona w punktach EDSS), modyfikacja wielkości zmian T1-hipointensywnych. |
| Trzeciorzędowe | Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego rzutu, liczba pacjentów z co najmniej jednym poważnym rzutem w ciągu dwóch lat, progresja (mierzona w punktach EDSS) w ciągu 2 lat, przynajmniej jedna hospitalizacja z powodu MS, przynajmniej jedna sterydoterapia związana z MS. |
| Inne | Liczba aktywnych zmian w obrazie T2-zależnym, modyfikacja wielkości zmian w obrazie T2-zależnym, wielkość zmian wychwytyjących gadolin w jednym skanie na jednego pacjenta, zmiana w objętości mózgu. |

Przy ocenie pierwszorzędowych oraz drugorzędowych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną octanem glatirameru a grupą leczoną interferonem β -1b. [48]

Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w liczbie nowych zmian w obrazie T2 oraz w modyfikacji ich wielkości po 1 roku, ale brak jest różnic po 2 i trzech latach. Jednocześnie autorzy wzmiankowali, powołując się na badanie *Brex 2002* [8], że dokładny związek pomiędzy wynikami obrazowania MR a stanem klinicznym pacjenta jest nieznan (w badaniu *Brex 2002* [8], oceniającym zależność między obrazowaniem MR a stanem klinicznym pacjenta w długim horyzoncie czasu – średni okres obserwacji pacjenta 14,1 roku – stwierdzono umiarkowaną zależność, w związku z czym autorzy badania *Brex 2002* [8] sugerują aby obrazowanie MR nie było jedynym wyznacznikiem przy decydowaniu o ustalaniu strategii leczenia lub zmianach w strategii). Różnicę istotną statystycznie zaobserwowano również, gdy badano wielkość zmian wychwytyjących gadolinę, ale nie ich ilość.

W badaniu BEYOND [48] analizowano również bezpieczeństwo rozpatrywanych terapii. Różnica w rezygnacji z leczenia nie była istotna statystycznie. 12% i 18% pacjentów przerwało leczenie interferonem β -1b (odpowiednio w dawce 250 mcg i 500 mcg). Natomiast w grupie osób zażywających octan glatirameru odsetek ten wyniósł 16%. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne działanie niepożądane był podobny w wszystkich grupach (11% dla INF β -1b w dawce 250 mg, 16% w dawce 500 mcg, 13% dla GA). Istotnie częściej w grupie pacjentów zażywających interferon występowały choroby grypopodobne oraz zwiększenie enzymów wątrobowych. W grupie pacjentów zażywających octan glatirameru częściej zaobserwowano reakcje skórne oraz inne związane z koniecznością wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

W badaniu BECOME [9] okres obserwacji wynosił 24 miesiące, w czasie którego pacjenci przyjmowali dziennie 20 mg octanu glatirameru, podskórnie albo interferon β -1b w dawce 250 mikrogramów co drugi dzień, również podskórnie. W badaniu uczestniczyło 75 pacjentów z postacią rzutowo – remisyjną stwardnienia rozlanego (średni wiek 36 lat, 70% kobiet), z czego 39 zostało zakwalifikowanych do terapii GA.

Zestawienie rozpatrywanych punktów końcowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Badanie BECOME – punkty końcowe

| Punkty końcowe | |
|-----------------|---|
| Pierwszorzędowe | liczba CAL (<i>combined active lesion</i>), tj. wszystkie ogniska demielinizacyjne wychwytyjące gadolin oraz wszystkie nowe zmiany w obrazie T2, PD (<i>proton density</i>), FLAIR przypadająca na skan w trakcie pierwszego roku leczenia. |
| Drugorzędowe | liczba nowych zmian po dwóch latach leczenia |
| Inne | liczba rzutów choroby, odsetek pacjentów bez rzutu w ciągu 2 lat, Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu, czas do wystąpienia pierwszego rzutu choroby. |

W badaniu BECOME [9], w ocenie pierwszorzędnych oraz drugorzędnych punktów końcowych, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi schematami leczenia. Nie stwierdzono również różnic istotnych statystycznie dla parametrów związanych z wystąpieniem rzutu choroby (liczba rzutów, prawdopodobieństwo wystąpienia, brak rzutu).

W ocenie bezpieczeństwa w badaniu BECOME [9] steroidoterapię otrzymywało 44% pacjentów w grupie interferonu β -1b oraz 23% w zażywających octan glatirameru. W prezentacji wyników badania BECOME [9] nie podano danych dotyczących działań niepożądanych, zamieszczono natomiast informację o rezygnacji z leczenia (4 pacjentów w każdej grupie).

5.3. Model decyzyjny

W celu oszacowania całkowitych kosztów leczenia stwardnienia rozlanego w horyzoncie dożywotnim w grupach pacjentów leczonych octanem glatirameru, interferonem β -1a oraz interferonem β -1b skonstruowano model decyzyjny Markowa, w którym w celu wyznaczenia oczekiwanych średnich kosztów wykorzystano metodę mikrosymulacji (symulacji indywidualnych) Monte Carlo. Skonstruowany model uwzględnia najważniejsze, z punktu widzenia klinicznego i kosztowego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z postacią rzutowo-remisyjną stwardnienia rozlanego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis* – RRMS).

5.3.1. Opis modelu

Zastosowany w niniejszej analizie model decyzyjny skonstruowano na podstawie odnalezionych modeli ekonomicznych, opisanych w publikacjach Bell 2007 [5] oraz Prosser 2004 [54]. Stany choroby zostały wyróżnione w oparciu o klasyfikację najczęściej stosowaną w celu kategoryzacji pacjentów ze stwardnieniem rozlanym: Rozszerzoną Skalę Niewydolności Ruchowej Kurtzkiego (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale* – EDSS). W celu modelowania progresji choroby, poszczególne poziomy niewydolności ruchowej określone w oparciu o skalę EDSS zostały zgrupowane w pięciu stanach klinicznych [54]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

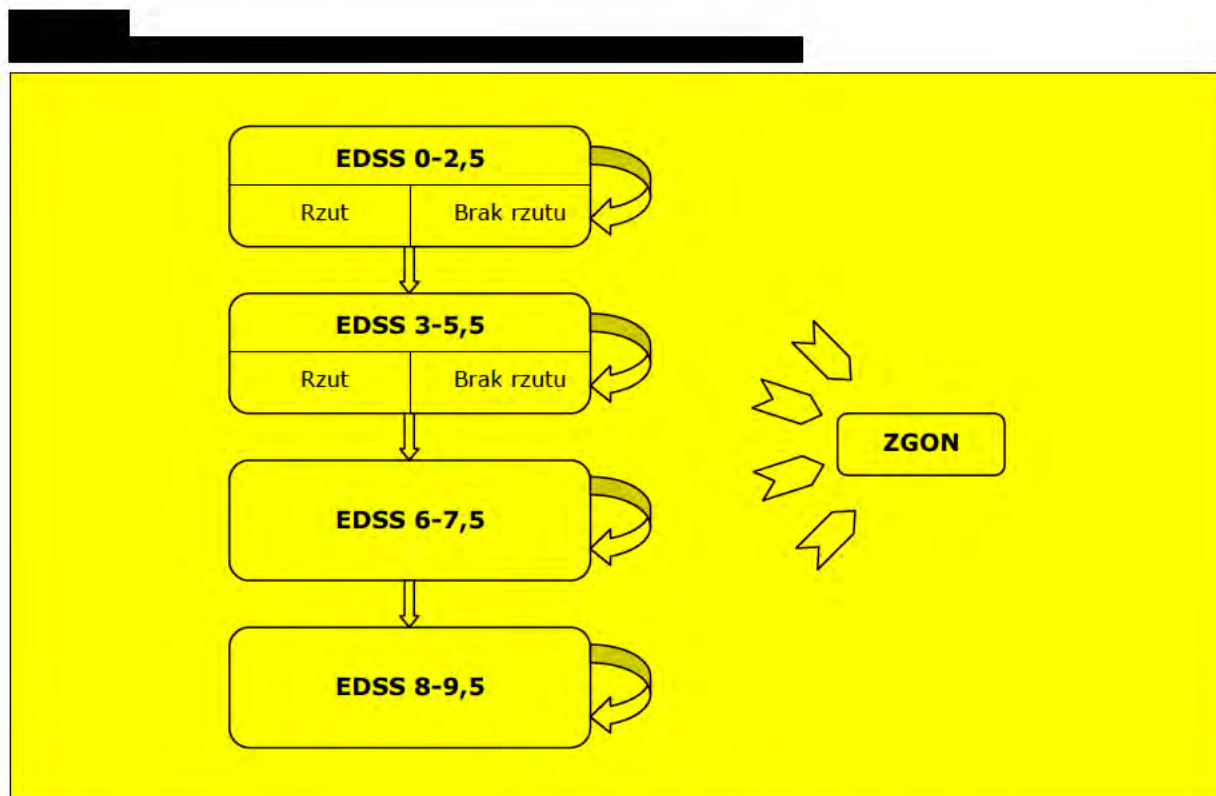
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęto, że w stanach [REDACTED] może wystąpić rzut (nawrót) choroby, generujący dodatkowe koszty leczenia. Zgon jest stanem terminalnym.

Na poniższym rysunku zaprezentowano strukturę modelu Markowa zastosowanego w niniejszej analizie.



Długość cyklu modelu wynosi 1 miesiąc, podobnie jak w analizach *Bell 2007* [5] i *Prosser 2004* [54] (czas ten odpowiada przyjętemu maksymalnemu okresowi trwania rzutu choroby). Zastosowano korektę połowy cyklu. Pacjenci rozpoczynają terapię jednym z leków immunomodulujących w stanie [REDACTED] (istnieje możliwość określenia wielkości odsetka chorych z poziomem niewydolności 0-2,5 według skali EDSS). W każdym cyklu modelu może wystąpić:

- Kontynuacja bądź rezygnacja z terapii lekami immunomodulującymi (z powodu wystąpienia działań niepożądanych, progresji choroby lub braku skuteczności leczenia, która jest oceniana każdego roku, po upływie 12 miesięcy terapii),

- Rzut choroby bądź jego brak,
- Progresja choroby bądź brak pogorszenia stanu pacjenta,
- Zgon pacjenta.

W stanach [REDACTED] mogą wystąpić wyłącznie brak progresji bądź progresja choroby oraz zgon.

W tabeli poniżej zestawiono możliwe przejścia pomiędzy stanami modelu:

Tabela 4.
Zestawienie możliwych przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu Markowa

| Stan wyjściowy | Stan, do którego możliwe jest przejście |
|----------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu:

- 1) Podobnie jak w innych modelach stosowanych w analizach ekonomicznych stwardnienia rozlanego [2, 5, 54], założono, że postęp niepełnosprawności jest procesem jednokierunkowym: nie jest możliwa poprawa sprawności, tj. powrót do wcześniejszego (bardziej łagodnego) stanu EDSS.
- 2) We wszystkich stanach modelu może wystąpić zgon pacjenta – ryzyko przejścia z danego stanu do stanu „Zgon” odpowiada śmiertelności z przyczyn naturalnych i jest zależne od wieku chorego.
- 3) Ponieważ stwardnienie rozlane nie ma wpływu na długość życia pacjentów (długość ta nie różni się prawie od średniej długości życia ludzkiego) [64], podobnie jak w innych modelach stosowanych w analizach ekonomicznych stwardnienia rozlanego [5, 54] przyjęto, że śmiertelność wynikająca z postępu choroby może mieć miejsce tylko w stanie [REDACTED] (przejście do stanu [REDACTED] w modelu tożsamego ze stanem „Zgon”).
- 4) Moment, w którym postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozlanego przechodzi w postać wtórnie postępującą (ang. *secondary progressive multiple sclerosis* – SPMS, charakteryzującą się zmniejszeniem częstotliwości rzutów wraz ze przewlekłym narastaniem ubytku neurologicznego, również w okresach bez nawrotów) nie został zdefiniowany w modelu, gdyż nie można precyzyjnie określić czasu, w którym następuje taka transformacja. Założono, że transformacja ta ma miejsce przy przejściu ze stanu [REDACTED], co oznacza, iż wystąpienie rzutu

- choroby jest możliwe tylko w stanach [REDACTED] (podobnie jak w innych modelach stosowanych w analizach ekonomicznych stwardnienia rozlanego [5, 54]).
- 5) Wystąpienie rzutu choroby wiąże się z dodatkowymi kosztami leczenia.
 - 6) Czas trwania terapii lekami immunomodulującymi wynosi 5 lat (60 miesięcy) zgodnie z zapisami Załącznika B.29. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. [46].
 - 7) W modelu dopuszczono trzy sytuacje, w których możliwe jest przerwanie terapii lekami immunomodulującymi:
 - a. Wystąpienie progresji choroby,
 - b. Wystąpienie co najmniej jednego rzutu w ciągu 12 miesięcy terapii, którego leczenie wymagało hospitalizacji (po 12 miesiącach każdego roku trwania leczenia dokonuje się oceny jego skuteczności – przerwanie terapii może nastąpić dopiero na koniec danego roku; założenie to zostało wprowadzone w oparciu o zapisy programu lekowego [46]),
 - c. Wystąpienie działań niepożądanych (uwzględniono wyłącznie takie działania niepożądane, które doprowadziły do rezygnacji z leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych [39, 48]).
 - 8) Po zakończeniu lub rezygnacji z leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu oraz progresji choroby wzrasta do poziomu, który występuje w grupie pacjentów niestosujących terapii lekami immunomodulującymi („naturalny przebieg choroby” z leczeniem objawowym).
 - 9) W modelu założono, że efekt terapeutyczny związany ze stosowaniem leków immunomodulujących utrzymuje się pewien okres po zakończeniu leczenia. Założenie to stanowi próbę kompromisu pomiędzy skrajnymi rozwiązaniami występującymi w innych analizach ekonomicznych MS: w modelu AOTM przyjęto, iż pacjenci, którzy zaprzestali terapii, dalej odnoszą dodatkowe korzyści kliniczne związane z uprzednim leczeniem bez ponoszenia dodatkowych kosztów [2], natomiast w analizie *Bell 2007* tej grupie chorych przyporządkowano prawdopodobieństwa rzutu oraz progresji takie jak w populacji leczonej wyłącznie objawowo [5]. W niniejszym opracowaniu założono, że po zakończeniu leczenia następuje stopniowe wygaszanie efektu terapeutycznego związanego ze stosowaniem leków immunomodulujących (ryzyka względne [leczenie vs brak leczenia] rzutu oraz progresji liniowo wzrastają do wartości 1 w ciągu okresu odpowiadającemu okresowi uprzedniego leczenia – na przykład, jeśli pacjent stosował terapię octanem glatirameru przez 5 lat, to przez kolejne pięć lat efekt terapeutyczny będzie się utrzymywał, stale się jednak zmniejszając). W analizie wrażliwości testowano warianty, w których dodatkowy efekt kończy się wraz z zaprzestaniem leczenia oraz utrzymuje się bez zmian przez okres odpowiadający czasowi trwania wcześniejszej terapii.
 - 10) W modelu nie dopuszczono możliwości zmiany terapii na inny lek immunomodulujący (na przykład octan glatirameru->interferon β -1a), podobnie jak w innych modelach stosowanych w analizach ekonomicznych stwardnienia rozlanego [2, 5].

- 11) Długość cyklu modelu wynosi 1 miesiąc, podobnie jak w analizach *Bell 2007* [5] i *Prosser 2004* [54] (czas ten odpowiada przyjętemu maksymalnemu okresowi trwania rzutu choroby).
- 12) Przyjęto, że średni wiek kohorty pacjentów przy rozpoczęciu terapii wynosi ■ lat – zgodnie z wynikami polskich i zagranicznych badań populacyjnych jest to średni czas, w którym ma miejsce początek choroby [5, 30, 35, 36].
- 13) W analizie założono, że w ramach programu lekowego ■■ leczonych pacjentów stanowią kobiety, zaś ■■ mężczyźni, zgodnie z informacjami NFZ z 2009 roku [43]. Odpowiada to charakterystyce wyjściowej populacji w badaniach klinicznych (■■■ [9, 39, 48]).
- 14) Zgodnie z systemem kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego w ramach programu lekowego [46] terapią lekami immunomodulującymi mogą zostać objęci pacjenci z objawami nieznacznie upośledzającymi układ ruchu (postać rzutowa MS). W związku z powyższym w modelu przyjęto, że leczenie octanem glatirameru bądź interferonem β mogą rozpocząć wyłącznie chorzy z poziomem niewydolności odpowiadającym stanom ■■■. Wyjściowe odsetki pacjentów przebywających w ww. stanach oszacowano na podstawie danych z ogólnopolskiego badania populacji chorych na MS *Kułakowska 2010* [35].
- 15) Koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunomodulujących (najczęstsze to reakcje w miejscu podania leku oraz objawy grypopodobne) nie zostały uwzględnione w modelu, ponieważ zgodnie z wynikami obserwacji przeprowadzonych w badaniach klinicznych większość z nich została określona jako łagodne i nie wymagające interwencji medycznej (ewentualnie wymagające minimalnej interwencji), [22].

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

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

Całkowite koszty związane ze stosowaniem danej interwencji wyznaczone zostały jako suma kosztów doliczanych w każdym z cykli modelu. Powyższe wartości uzależnione były z kolei od zdarzeń, które nastąpiły w danym cyklu (zakończenie leczenia immunomodulującego, wystąpienie progresji, wystąpienie rzutu). Skonstruowany model opiera się na tzw. symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) wykonanej metodą Monte Carlo. Metoda symulacji indywidualnych umożliwia bowiem użycie pamięci, dzięki czemu istotne (w tym wypadku) znaczenie odgrywa obecność bądź brak rzutów w pierwszych 6 miesiącach terapii oraz czas, który upłynął od zakończenia terapii, które to parametry mają wpływ na wielkość zdefiniowanych w modelu ryzyk zdarzeń (inaczej

postępuje się w standardowych modelach Markowa, gdzie poszczególne stany są niezależne od siebie). W ramach mikrosymulacji przeprowadzono próby symulujące przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną na starcie charakterystyką wyjściową. Uśredniając wyniki (całkowite koszty) w dużej ilości prób uzyskuje się – z dobrym przybliżeniem – wynik w łącznej populacji chorych. W modelu wykorzystanym w bieżącej analizie wykonano 50 000 prób mikrosymulacji Monte Carlo, w których dla każdej z rozpatrywanych grup z interwencją badano identyczną kohortę pacjentów.

W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy. Założono przy tym, że maksymalna długość życia chorego wynosi [redacted] lat. W związku z długoletnim horyzontem czasowym, w analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów, przyjmując roczną stopę dyskontową na poziomie 5%, zgodnie z wytycznymi ATOM [1].

5.3.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

Wiek początkowy

Zgodnie z wynikami polskich i zagranicznych badań populacyjnych średni czas, w którym ma miejsce początek choroby wynosi [redacted] [5, 30, 35, 36]. Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości rozpatrywano wartości alternatywne: wiek początkowy [redacted] lat.

Stan neurologiczny pacjentów

W modelu przyjęto, na podstawie kryteriów opisanych w programie „Leczenie stwardnienia rozlanego” [46], że leczenie immunomodulujące mogą rozpocząć wyłącznie chorzy z poziomem niewydolności odpowiadającym stanom [redacted] (objawy nieznacznie upośledzające układ ruchu). Wyjściowe odsetki pacjentów przebywających w wyżej wymienionych stanach oszacowano na podstawie danych z ogólnopolskiego badania populacji chorych na MS *Kulakowska 2010* [35]. Wykorzystując program komputerowy *Techdig* odczytano dane zawarte na wykresie numer 3 w omawianej publikacji. Zgodnie z otrzymanymi wynikami stopień niewydolności [redacted] pacjentów zawierał się w przedziale skali [redacted] zaś [redacted] w przedziale skali ED [redacted]. Oznacza to, że, biorąc pod uwagę osoby wyłącznie z tych dwóch zakresów, [redacted] chorych należy do stanu [redacted], a [redacted] do stanu [redacted]. W analizie wrażliwości rozpatrywano warianty, w których [redacted] pacjentów rozpoczynających leczenie należy do stanu [redacted] oraz [redacted] pacjentów rozpoczynających leczenie należy do stanu [redacted].

Płeć pacjentów

W analizie założono, że [redacted] leczonych pacjentów stanowią kobiety, zaś [redacted] mężczyźni, zgodnie z informacjami NFZ z 2009 roku na temat programu terapeutycznego „Leczenie stwardnienia rozlanego” [43]. Odpowiada to charakterystyce wyjściowej populacji w badaniach klinicznych ([redacted] [9, 39, 48]).

Długość leczenia immunomodulującego

W analizie przyjęto długość leczenia immunomodulującego MS (octanem glatirameru oraz interferonem β) wynoszącą maksymalnie 60 miesięcy (5 lat), zgodnie z zapisami Załącznika B.29. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. [46].

5.3.3. Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty leków immunomodulujących,
- Koszty leczenia objawowego,
- Koszty leczenia rzutów choroby.

Koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunomodulujących (najczęstsze to reakcje w miejscu podania leku oraz objawy grypopodobne) nie zostały uwzględnione w analizie, ponieważ zgodnie z wynikami obserwacji przeprowadzonych w badaniach klinicznych większość z nich została określona jako łagodne i nie wymagające interwencji medycznej (ewentualnie wymagające minimalnej interwencji), [22]. Analogiczne założenia przyjęto w polskiej analizie kosztów-użyteczności (AOTM 2007 [2]).

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych z perspektywy płatnika publicznego (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy społecznej. Zgodnie z zastosowaną metodą wycenę monetarną jednostek zużytych zasobów dokonano na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ oraz taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków) obowiązujących w 2012 roku. W celu oszacowania kosztów leczenia objawowego przypadających na cykl modelu dla wyróżnionych w nim stanów wykorzystano oszacowania kosztów pochodzące z analizy AOTM 2007 [2], które zostały zaktualizowane do poziomu cen z roku 2011 przy wykorzystaniu wskaźników średniorocznych zmian cen obliczonych w oparciu o *Zharmonizowane wskaźniki cen konsumpcyjnych* (HCIP) [26]. Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które, różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

Stwardnienie rozсіяne jest chorobą postępującą, prowadzącą do niepełnosprawności i ograniczającą sprawność chorego. Szczególnie w przypadku wystąpienia nawrotu pacjent wymaga hospitalizacji, rehabilitacji a następnie może potrzebować opieki w trakcie powrotu do zdrowia. Skutkuje to utratą produktywności jego, jego bliskich lub kosztami ponoszonymi na tę opiekę. Utrata produktywności może dotyczyć nawet [REDACTED] osób z MS [29]. Dlatego też w dalszej analizie uwzględniono koszty pośrednie. Wycenę monetarną jednostek zużytych zasobów dla tej kategorii kosztów przeprowadzono przy zastosowaniu metody kapitału ludzkiego (w oparciu o przeciętną wysokość wynagrodzenia w Polsce).

W trakcie prac nad analizą zdecydowano się oszacować koszty bezpośrednie niemedyczne związane z leczeniem choroby. Pacjenci ze stwardnieniem rozсіяnym wymagają transportu sanitarnego z powodów medycznych (na przykład w celu wykonania badań lub na zabiegi

rehabilitacyjne), co generuje koszty bezpośrednie niemedyce. W badaniu *Orlewska 2004* [50], prezentującym zużycie zasobów dla pacjentów z MS w Polsce, podano następujące informacje:

- [redacted] pacjentów z [redacted] wymaga transportu na odcinku (średnio) [redacted] km miesięcznie,
- [redacted] pacjentów z [redacted] wymaga transportu na odcinku (średnio) [redacted] km miesięcznie,
- [redacted] pacjentów z [redacted] wymaga transportu na odcinku (średnio) [redacted] km miesięcznie.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna, transport sanitarny POZ obejmuje m. in. przewóz z miejsca zamieszkania (pobytu) i z powrotem:

- Na leczenie realizowane w trybie stacjonarnym,
- Na leczenie w trybie dziennym
- Celem wykonania zabiegów i procedur medycznych wynikających z procesu leczenia realizowanego przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, do którego zadeklarowany jest świadczeniobiorca.

Finansowanie świadczeń transportu sanitarnego w POZ (do 120 km), dokonywane jest na podstawie rocznej stawki kapitałowej. Oznacza to, że NFZ za transport sanitarny ponosi stały koszt na pacjenta niezależnie od liczby kursów (poniżej 120 km), których potrzebują. Dlatego też transport sanitarny pacjentów z MS nie wymaga dodatkowych kosztów. Na tej podstawie w dalszej analizie przyjęto koszt transportu pacjentów z SM na poziomie [redacted] PLN.

5.3.3.1. Koszty leków immunomodulujących

Koszty terapii lekami immunomodulującymi dopuszczonymi do stosowania w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego” zostały oszacowane [redacted]

[redacted] W tabeli poniżej zestawiono preparaty zawierające octan glatirameru, interferon β -1a oraz interferon β -1b wraz z kalkulacją miesięcznych kosztów stosowania leków immunomodulujących. Wszystkie leki wydawane są świadczeniobiorcy (pacjentowi) bezpłatnie (limit finansowania równy cenie hurtowej brutto). [46]

Tabela 5.
Substancje stosowane w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozsianego”

| Substancja | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Grupa limitowa | Dawkowanie | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Koszt/dawkę dzienną [PLN] | Koszt/miesiąc terapii [PLN] |
|-----------------|---|---------------------------------------|--|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Interferon β-1a | Avonex, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg | 4 amp.-strz. (+ 4 igły) | 1024.41, Interferonum beta 1a a 30 mcg | 1 ampułka na tydzień | 2 824,20 | 3 021,89 | 107,92 | 3 282,71 |
| Interferon β-1a | Rebif 44, roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml | 4 wkł.a 1,5 ml | 1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg | 44 mcg trzy razy w tygodniu | 4 167,72 | 4 459,46 | 159,27 | 4 844,35 |
| Interferon β-1a | Rebif 44 , roztwór do wstrzykiwań, 44 mcg/0,5 ml | 12 amp.-strz. a 0,5 ml | 1024.43, Interferonum beta 1a a 44 mcg | 44 mcg trzy razy w tygodniu | 4 086,72 | 4 372,79 | 156,17 | 4 750,20 |
| Interferon β-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 | 1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg | 22 mcg trzy razy w tygodniu* | 3 528,36 | 3 775,35 | 134,83 | 4 101,20 |
| Interferon β-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 | 1024.42, Interferonum beta 1a a 22 mcg | Dawki startowe** | 3 818,88 | 4 086,20 | 145,94 | 4 438,88 |
| Interferon β-1b | Betaferon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml | 15 zest. | 1024.5, Interferonum beta 1b | 1 ampułka co drugi dzień | 3 057,48 | 3 271,50 | 109,05 | 3 316,94 |
| Interferon β-1b | Extavia, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 mcg/ml | 15 fiol. (+15 a.-strz. rozp.a 1,2 ml) | 1024.5, Interferonum beta 1b | 1 ampułka co drugi dzień | 2 862,00 | 3 062,34 | 102,08 | 3 104,87 |
| | | | | | | | | |

* – dawka 22 mcg, podawana trzy razy w tygodniu, jest zalecana pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek oraz młodzieży w wieku od 12 lat [56],

** – przez pierwszy i drugi tydzień 3 razy w tygodniu wstrzykiwany jest lek Rebif 8,8 mikrograma, przez trzeci i czwarty tydzień 3 razy w tygodniu wstrzykiwany jest lek Rebif 22 mikrogramy [56].

W badaniu *Mikol 2008* [39] pacjentom podawano interferon β -1a w dawce 44 mcg trzy razy w tygodniu (preparat Rebif), dlatego w analizie podstawowej przyjęto koszt terapii miesięcznej oszacowany na podstawie leków zawierających dawki 44 mcg (średnia arytmetyczna kosztów dwóch dostępnych preparatów Rebif: 157,72 PLN za dawkę dzienną). W analizie wrażliwości rozpatrywano koszt leczenia interferonem β -1a równy kosztowi stosowania preparatu Avonex (107,92 PLN za dawkę dzienną).

W badaniach BEYOND [48] oraz BECOME [9] interferon β -1b podawano w dawce 250 mcg (co drugi dzień). W analizie przyjęto, że podanie wyżej wymienionej dawki wiąże się ze zużyciem 1 ampułki 300 mcg. W celu wyznaczenia ceny dawki dziennej interferonu β -1b wykorzystano dane IMS dotyczące liczby sprzedanych opakowań preparatów Betaferon i Extavia w 2010 roku (odpowiednio ██████████ sztuk). Cenę w analizie wyznaczono jako średnią cenę preparatów Betaferon i Extavia, ważoną wielkością sprzedaży obu preparatów.

Podsumowanie kosztów przyjętych w analizie zaprezentowano poniżej.

Tabela 6.
Koszty dawek dziennych substancji występujących w analizie

| Substancja | Sposób wyznaczenia kosztu | Koszt/ dawkę dzienną [PLN] |
|------------------------|---|----------------------------|
| Analiza podstawowa | | |
| Octan glatirameru | Koszt preparatu Copaxone® | ██████ |
| Interferon β -1a | Średnia arytmetyczna kosztów preparatów Rebif 44 | ██████ |
| Interferon β -1b | Średnia ważona liczbą sprzedanych opakowań preparatów Betaferon i Extavia w 2010 roku | ██████ |
| Analiza wrażliwości | | |
| Interferon β -1a | Koszt preparatu Avonex | ██████ |

5.3.3.2. Koszty leczenia objawowego

W celu oszacowania kosztów leczenia stwardnienia rozlanego w Polsce innych niż terapia immunomodulująca przeprowadzono przegląd literatury, w wyniku którego odnaleziono dwie polskie analizy kosztów: *Orlewska 2004* [50] oraz *Matschay 2008* [38], a także analizę koszty-użyteczność *AOTM 2007* [2] (*Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce*). W niniejszej analizie w celu oszacowania kosztów leczenia objawowego przypadających na cykl modelu dla wyróżnionych w nim stanów wykorzystano kalkulacje kosztów pochodzące z analizy *AOTM 2007* [2].

W analizie *AOTM 2007* [2] wykorzystano bazę danych z badania *Orlewska 2004* [50], w oparciu o którą przedstawiono średni koszt terapii dla trzech zakresów ██████████ oraz ██████████ a następnie oszacowano parametry funkcji kosztowej rosnącej liniowo wraz ze wzrostem stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. Obliczenia przeprowadzono dla perspektyw: wspólnej (budżet NFZ i pacjent) oraz płatnika publicznego (budżet NFZ). Uwzględniono następujące

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

Oszacowana w analizie AOTM 2007 [2] funkcja kosztowa przyjmuje postać:

$$C_{(p,i)} = a_{(p)} * EDSS_{(i)} + b_{(p)}, \text{ gdzie}$$

C – wartość kosztu w okresie rocznym w zależności od perspektywy i poziomu EDSS,

a – współczynnik kierunkowy,

b – wyraz wolny,

EDSS_(i) – stopień niepełnosprawności zgodnie z klasyfikacją EDSS,

p – perspektywa analizy.

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości współczynników liniowej funkcji kosztów obliczonej w analizie AOTM 2007 [2].

Tabela 7.
Parametry funkcji kosztowej oszacowane w analizie AOTM 2007 [2]

| Parametr | Perspektywa płatników | Perspektywa NFZ |
|-------------------------|-----------------------|-----------------|
| Współczynnik kierunkowy | ██████ | ██████ |
| Wyraz wolny | ██████ | ██████ |

W celu wyznaczenia średniego kosztu leczenia objawowego dla zakresów EDSS odpowiadającym wyróżnionym stanom modelu wykorzystanego w bieżącej analizie, na podstawie wyżej zaprezentowanych funkcji kosztowych obliczono średni koszt dla poszczególnych zakresów EDSS. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Średni koszt leczenia objawowego dla zakresów EDSS wyróżnionych w bieżącej analizie obliczony na podstawie danych z publikacji AOTM 2007 [2]

| Stan modelu | Koszty [PLN] | |
|-------------|-----------------------|-----------------|
| | Perspektywa płatników | Perspektywa NFZ |
| ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████ | ██████ | ██████ |

Ponieważ koszty przedstawione w analizie *AOTM 2007* [2] zostały oszacowane przy uwzględnieniu poziomu cen z 2006 roku, w bieżącej analizie zostały one zaktualizowane do poziomu cen z roku 2011 przy wykorzystaniu wskaźników średniorocznych zmian cen obliczonych w oparciu o *Zharmonizowane wskaźniki cen konsumpcyjnych* (HCIP) przedstawionych przez Główny Urząd Statystyczny [26].

Tabela 9.
Średnioroczne zmiany cen w latach 2006-2011 w Polsce

| Rok | Średnioroczna zmiana cen [%] | Wskaźnik cen (2006=100) |
|------|------------------------------|-------------------------|
| 2006 | 1,3 | 100,0 |
| 2007 | 2,6 | 102,6 |
| 2008 | 4,2 | 106,9 |
| 2009 | 4,0 | 111,2 |
| 2010 | 2,7 | 114,2 |
| 2011 | 3,9 | 118,6 |

Wartości zaprezentowane w Tabeli 8 przemnożono przez procentowy wskaźnik wzrostu cen (118,6%) w latach 2006-2011, a następnie, w celu uzyskania kosztu przypadającego na jeden miesiąc podzielono przez 12 (w analizie *AOTM 2007* [2] długość cyklu wynosiła 12 miesięcy). W wyniku przeprowadzonych obliczeń otrzymano średni koszt leczenia objawowego przypadający na jeden cykl modelu. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Średni koszt leczenia objawowego przypadający na cykl modelu

| Stan modelu | Koszty/ cykl [PLN, 2011] | |
|-------------|--------------------------|-----------------|
| | Perspektywa płatników | Perspektywa NFZ |
| ████████ | ████████ | ████████ |
| ████████ | ████████ | ████████ |
| ████████ | ████████ | ████████ |
| ████████ | ████████ | ████████ |

5.3.3.3. Koszty leczenia rzutów choroby

W modelu, na podstawie analizy *AOTM 2007* [2], przyjęto, że wszystkie ciężkie i część umiarkowanych rzutów choroby wymaga hospitalizacji, zaś pozostałe rzuty, o łagodniejszym przebiegu, leczone są ambulatoryjnie.

W oparciu o założenia opisane w publikacji *Prosser 2004* [54] koszt leczenia łagodnych rzutów określono jako koszt jednego dodatkowego ambulatoryjnego świadczenia ██████████

[REDAKTOR]
Dodatkowo w publikacji *Orlewska 2004* [50] podano liczbę godzin poświęconych przez osoby trzecie na opiekę nad pacjentem z SM na miesiąc:

[REDAKTOR]

[REDAKTOR]

▪ [REDAKTOR]

Założono, iż opieka nad chorym w ramach „niepłatnej opieki” również wiąże się z utratą produktywności.

Utratę produktywności oszacowano przy zastosowaniu metody kapitału ludzkiego (w oparciu o średnie zarobki).

W celu wyznaczenia kosztu jednego dnia utraconej produktywności posłużono się danymi na temat przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia brutto w Polsce. Zgodnie z Komunikatem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 11 maja 2012 r. [32] przeciętne miesięczne wynagrodzenie brutto w Polsce w pierwszym kwartale 2012 roku wyniosło 3 646,09 PLN.

Na tej podstawie wyznaczono przeciętne roczne wynagrodzenie w Polsce, a następnie wynagrodzenie dzienne (przy założeniu, że 1 rok = 365 dni). Kalkulacje kosztu jednego dnia utraconej produktywności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Koszty jednostkowe utraconej produktywności – 1 dzień

| Przeciętne miesięczne wynagrodzenie brutto w Polsce [PLN] | Przeciętne roczne wynagrodzenie brutto w Polsce (koszt 1 roku utraconej produktywności) [PLN] | Liczba dni w roku | Koszt 1 dnia utraconej produktywności [PLN] |
|---|---|-------------------|---|
| 3 646,09* | 43 753,08 | 365 | 119,87 |

*stan na I kwartał 2012 r.

Na podstawie publikacji GUS „Kwartalna informacja o rynku pracy” [27] z dnia 31.05.2012 w I kwartale 2012 roku przepracowano średnio 39,6 godzin na tydzień. Na tej podstawie obliczono średni dochód w przeliczeniu na godzinę.

Tabela 14.
Koszty jednostkowe utraconej produktywności – 1 godzina

| Miesięczne wynagrodzenie brutto w Polsce [PLN] | Średnia liczba tygodni w miesiącu | Tygodniowe wynagrodzenie brutto w Polsce [PLN] | Liczba przepracowanych godzin w tygodniu | Koszt 1 godziny utraconej produktywności [PLN] |
|--|-----------------------------------|--|--|--|
| 3 646,09* | 4,35 | 839,10 | 39,6 | 21,19 |

*stan na I kwartał 2012 r.

Kalkulacje utraconej produktywności w przeliczeniu na pacjenta w zależności od jego stanu (mierzonego w skali EDSS) na miesiąc przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Utracona produktywność w skali miesiąca w przeliczeniu na chorego.

| Stan pacjenta | Osoba tracąca produktywność | Liczba dni/godzin | Koszt jednostkowy [PLN] | Odsetek pacjentów | Koszt na pacjenta [PLN] | Koszt łączny [PLN] |
|---------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------|
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | █ | █ | █ | █ | █ | |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | █ | █ | █ | █ | █ | |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | █ | █ | █ | █ | █ | |

Ze względu na fakt, iż zakresy EDSS rozpatrywane w publikacji *Orlewska 2004* [50] nie są tożsame z definicją stanów występujących w modelu decyzyjnym, przyjęto upraszczające założenia:

- koszt utraconej produktywności █ PLN przyporządkowano do stanu █
- koszt utraconej produktywności █ PLN przyporządkowano do stanu █,
- koszt utraconej produktywności █ PLN przyporządkowano do stanów █ oraz █.

Koszty te przyjęto niezależnie od podawanego leku immunomodulującego.

5.3.4. Ryzyka zdarzeń

W bieżącym rozdziale opisano ryzyka następujących zdarzeń występujących w modelu decyzyjnym:

- wystąpienie rzutu choroby,
- wystąpienie progresji choroby,
- zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych,
- zgon.

W przypadku, gdy zaprezentowane prawdopodobieństwa odnoszą się do okresów dłuższych niż jeden miesiąc (tj. długość cyklu modelu) przed wprowadzeniem do modelu zostały przetransponowane na miesięczne prawdopodobieństwa zgodnie ze standardową formułą:

$$P_i = 1 - (1 - P(t_0))^{1/i}, \text{ gdzie}$$

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.

5.3.4.1. Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu

Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby w grupie pacjentów leczonych substancjami immunomodulującymi w ramach programu terapeutycznego zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność octanu glatirameru z interferonem β -1a oraz interferonem β -1b: *Mikol 2008* (REGARD) [39], *O'Connor 2009* (BEYOND) [48] oraz *Cadavid 2009* (BECOME) [9]. Wykorzystano przedstawiony w omawianych publikacjach parametr *annualised relapse rate* (roczna stopa rzutów), którego wartości dla poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Roczne ryzyka wystąpienia rzutów w randomizowanych badaniach klinicznych

| Badanie kliniczne | Roczna stopa rzutów (annualised relapse rate) | | |
|-------------------|---|-----------------|-----------------|
| | GA | INF β -1a | INF β -1b |
| REGARD [39] | 0,29 | 0,30 | - |
| BEYOND [48] | 0,34 | - | 0,36 |
| BECOME [9] | 0,33 | - | 0,37 |

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 [9, 39, 48]. W związku z powyższym założono, że roczne ryzyko nawrotu dla obu ramion modelu będzie równe ryzyku w grupie leczonej preparatem Copaxone® (0,29 dla porównania GA vs INF β -1a oraz 0,34 dla porównania GA vs INF β -1b; dla drugiego porównania wybrano wartość z publikacji *O'Connor 2009* [48], ze względu na większą liczbę pacjentów włączonych do badania BEYOND – populacja ITT wynosi 1 333 osoby, podczas gdy w badaniu BECOME 75 osób). Wartości numeryczne z badań wprowadzono do modelu w jednym z wariantów analizy wrażliwości.

Prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu choroby w grupie pacjentów, którzy zakończyli lub zrezygnowali z leczenia immunomodulującego zaczerpnięto z analizy *Bell 2007* [5]. Miesięczna wartość ryzyka nawrotu wynosi 0,0755. Jak wspomniano w rozdziale 5.3.1 rzuty mogą wystąpić jedynie w stanach modelu ██████████.

5.3.4.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby

W niniejszej analizie przyjęto, że nie występują statystycznie istotne różnice w skuteczności porównywanych metod. Prawdopodobieństwo progresji choroby w grupie pacjentów, którzy

zakończyli lub zrezygnowali z leczenia immunomodulującego przyjęto na podstawie danych z analizy *Prosser 2004* [54]. W tabeli poniżej przedstawiono miesięczne wartości ryzyk progresji w zależności od stanu modelu oraz płci pacjentów.

Tabela 17.
Miesięczne prawdopodobieństwo progresji w modelu

| Stan modelu | Kobiety | Mężczyźni |
|-------------|----------|-----------|
| ████████ | ████████ | ████████ |
| ████████ | ████████ | ████████ |
| ████████ | ████████ | ████████ |
| ████████ | ████████ | ████████ |

Jak wspomniano w rozdziale 5.3.1 wystąpienie progresji w stanie ██████████ oznacza zgon spowodowany postępowaniem choroby (przejście do stanu ██████████).

Zgodnie z wynikami badań klinicznych nie wystąpiły istotne statystycznie różnice w ryzyku wystąpienia progresji w grupie leczonej octanem glatirameru w porównaniu do grup stosujących terapię komparatorami [39, 48]. W związku z powyższym przyjęto jednakowe prawdopodobieństwo progresji choroby w grupie pacjentów stosujących leczenie immunomodulujące na ramieniu interwencji i komparatorów. Na podstawie analizy *Bell 2007* [5] 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 ██████████).

Należy podkreślić, że w analizie *Bell 2007* [5] jednakowe prawdopodobieństwo progresji choroby dla grup chorych stosujących octan glatirameru, interferon β -1a oraz interferon β -1b przyjęto jedynie dla dwóch pierwszych lat terapii. W kolejnych latach efekt leczenia immunomodulującego został oszacowany w modelu na podstawie długookresowych krzywych prognozujących ryzyko progresji ze stanu ██████████ do stanu ██████████, przyjmujących zbliżone, aczkolwiek odmienne wartości dla poszczególnych interwencji (wykres 3 w publikacji *Bell 2007* [5]).

5.3.4.3. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych

Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia immunomodulującego z powodu wystąpienia działań niepożądanych oszacowano w oparciu o randomizowane badania kliniczne REGARD [39] (dla porównania GA vs INF β -1a) oraz BEYOND [48] (dla porównania GA vs INF β -1b). W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów rezygnujących z terapii interwencją i komparatorami w czasie trwania badań.

Tabela 18.
Liczba pacjentów rezygnujących z leczenia immunomodulującego z powodu wystąpienia działań niepożądanych

| Parametr | Interwencja | Komparator | Razem |
|--|-------------|------------|--------------|
| REGARD [39] – 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 [48] – 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 szansie wystąpienia rezygnacji pacjenta z leczenia z powodu działań niepożądanych [37, 39, 48], w modelu przyjęto wartości średnie, obliczone po zsumowaniu danych z obu grup (ostatnia kolumna w Tabeli 18). Obliczono ryzyko dyskontynuacji dostosowane do miesięcznego cyklu. Wartości numeryczne wprowadzono do modelu w jednym z wariantów analizy wrażliwości.

5.3.4.4. Prawdopodobieństwo zgonu

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia 1990-2010 [25]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości dla roku 2010 (najnowsze dostępne dane), przetransformowane w modelu na ryzyka miesięczne.

5.3.5. Zestawienie parametrów modelu

Tabela 19.
Zestawienie parametrów modelu

| Parametr modelu | | Wartość parametru |
|--|------------|--|
| Koszt DDD [PLN] | | ██ |
| Koszt rzutu choroby leczonego ambulatoryjnie [PLN] | | ████ |
| Koszt rzutu choroby leczonego szpitalnie [PLN] | | ████████ |
| Koszty leczenia objawowego, perspektywa NFZ [PLN] | EDSS 0-2,5 | ████ |
| | EDSS 3-5,5 | ████ |
| | EDSS 6-7,5 | ████ |
| | EDSS 8-9,5 | ████ |
| Koszty leczenia objawowego, perspektywa wspólna [PLN] | EDSS 0-2,5 | ████ |
| | EDSS 3-5,5 | ████████ |
| | EDSS 6-7,5 | ████████ |
| | EDSS 8-9,5 | ████████ |
| Koszty utraconej produktywności [PLN] | EDSS 0-2,5 | ████ |
| | EDSS 3-5,5 | ████ |
| | EDSS 6-7,5 | ████ |
| | EDSS 8-9,5 | ████ |
| Roczne ryzyko nawrotu | | 0,29 (GA vs INF β-1a); 0,34 (GA vs INF β-1b) |
| Miesięczne ryzyko wystąpienia rzutu choroby po zakończeniu lub rezygnacji z leczenia | | 0,0755 |
| Miesięczne ryzyko wystąpienia progresji | EDSS 0-2,5 | ████████████████████ |
| | EDSS 3-5,5 | ████████████████████ |
| | EDSS 6-7,5 | ████████████████████ |
| | EDSS 8-9,5 | ████████████████████ |
| Redukcja ryzyka progresji u leczonych pacjentów | | ████ |
| Miesięczne ryzyko rezygnacji z powodu działań niepożądanych | | ██ |
| Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych | | Zgodnie z <i>Tablicami Trwania Życia 1990-2010 GUS</i> |
| Stopa dyskontowa dla kosztów | | 5% |

5.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych metod immunosupresji, wraz ze wskazaniem źródła danych.

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych u pacjentów dorosłych z postacią rzutowo – remisyjną stwardnienia rozsianego przy założeniu, że leczenie octanem glatirameru oraz interferonami trwa maksymalnie 60 miesięcy (5 lat) – zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego” [46].

5.4.1. Octan glatirameru vs. interferon β -1a

Konsekwencje zdrowotne dla porównania octanu glatirameru (preparat Copaxone®) z interferonem β -1a przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego przyjętego w analizie minimalizacji kosztów. Wyniki pochodzą ze skonstruowanego modelu.

Tabela 20.
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania GA vs INF β -1a

| Parametr | GA | INF β -1a |
|---|----|-----------------|
| Efekty zdrowotne | | |
| Średnia długość leczenia lekami immunomodulującymi (miesiące) | ■ | ■ |
| Odsetek osób rezygnujących z leczenia po 12 miesiącach | ■ | ■ |
| Liczba rzutów choroby/ pacjenta | ■ | ■ |
| w tym wymagających hospitalizacji | ■ | ■ |
| Koszty [PLN] | | |
| Perspektywa NFZ | | |
| Koszty leczenia immunomodulującego (w programie terapeutycznym) | ■ | ■ |
| Koszty leczenia rzutów | ■ | ■ |
| Koszty leczenia objawowego | ■ | ■ |
| Koszty łączne | ■ | ■ |
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszty leczenia immunomodulującego (w programie terapeutycznym) | ■ | ■ |
| Koszty leczenia rzutów | ■ | ■ |

| Parametr | GA | INF β -1a |
|--|----------|-----------------|
| Koszty leczenia objawowego | ████████ | ████████ |
| Koszty łączne | ████████ | ████████ |
| Perspektywa społeczna | | |
| Koszty leczenia immunomodulującego (w programie terapeutycznym) | ████████ | ████████ |
| Koszty leczenia rzutów | ████████ | ████████ |
| Koszty leczenia objawowego | ████████ | ████████ |
| Koszty pośrednie | ████████ | ████████ |
| Koszty łączne | ████████ | ████████ |

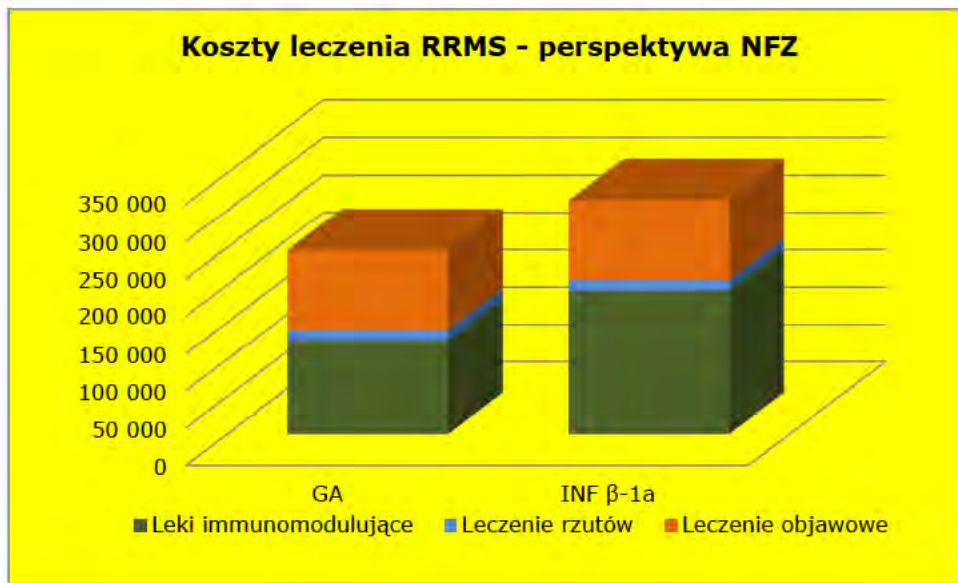
Dla perspektywy płatnika publicznego koszt leczenia RMSS przy zastosowaniu terapii octanem glatirameru jest niższy od leczenia interferonem β -1a. Ponad połowę kosztów całkowitych dla obu rozważanych interwencji stanowią koszty leczenia immunomodulującego.

Dla perspektywy wspólnej koszt leczenia RMSS przy zastosowaniu terapii octanem glatirameru jest niższy od leczenia interferonem β -1a. Ponad połowę kosztów całkowitych dla obu rozważanych interwencji stanowią koszty leczenia objawowego.

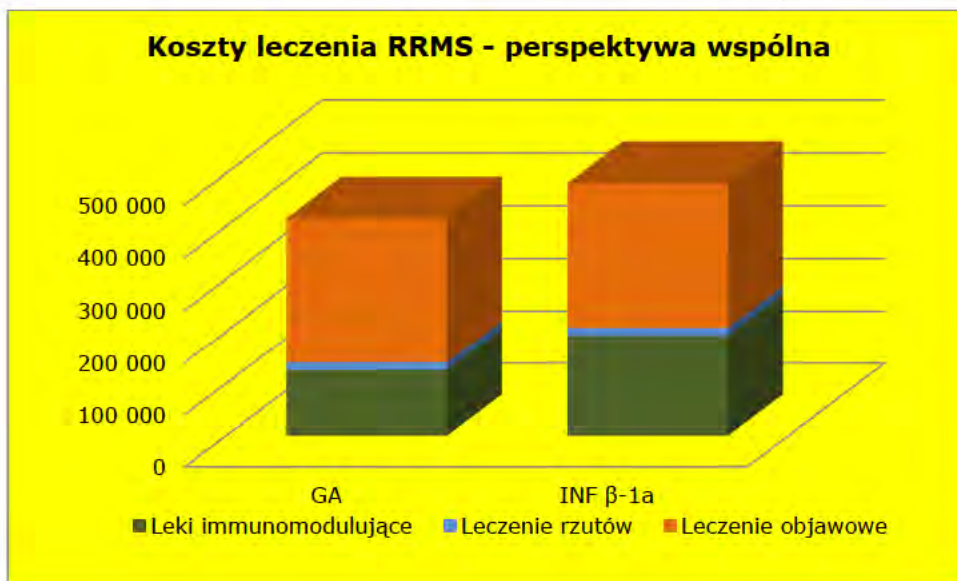
Również dla perspektywy społecznej koszt leczenia RMSS przy zastosowaniu terapii octanem glatirameru jest niższy od leczenia interferonem β -1a. Ponad połowę kosztów całkowitych dla obu rozważanych interwencji stanowią koszty pośrednie (utracona produktywność chorych i osób opiekujących się nimi).

Ponieważ niniejszą analizę oparto na założeniu o braku różnic skuteczności pomiędzy porównywanymi terapiami kosztami różniącymi są jedynie koszty preparatów immunomodulujących. Strukturę kosztów przedstawiono na poniższych wykresach.

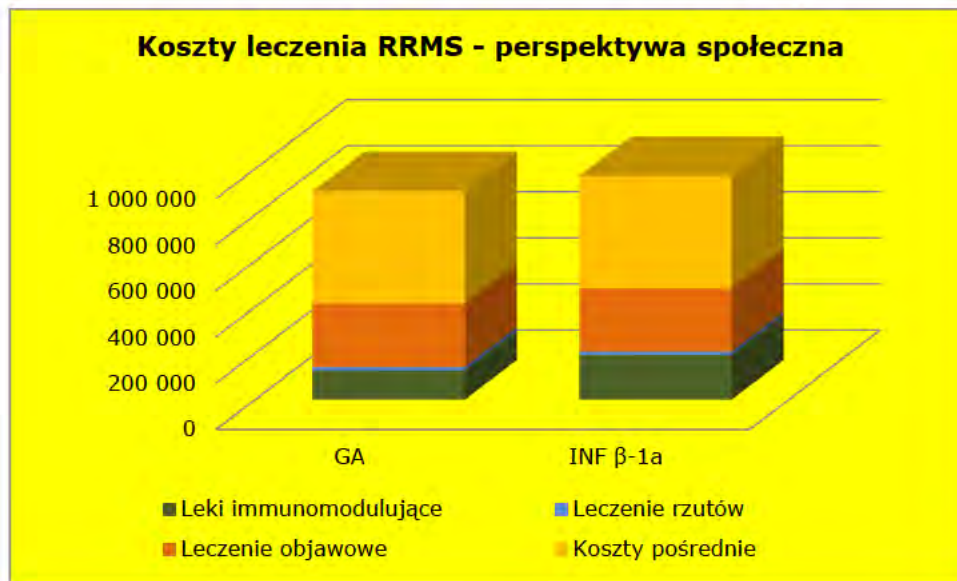
Wykres 2.



Wykres 3.



Wykres 4.



5.4.1. Octan glatirameru vs. interferon β-1b

Konsekwencje zdrowotne dla porównania leczenia z udziałem octanu glatirameru (preparat Copaxone®) z interferonem β-1b przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego przyjętego w analizie minimalizacji kosztów. Wyniki pochodzą ze skonstruowanego modelu.

Tabela 21.
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania GA vs INF β-1b

| Parametr | GA | INF β-1b |
|---|----|----------|
| Efekty | | |
| Średnia długość leczenia lekami immunomodulującymi (miesiące) | ■ | ■ |
| Odsetek osób rezygnujących z leczenia po 12 miesiącach | ■ | ■ |
| Liczba rzutów choroby | ■ | ■ |
| w tym wymagających hospitalizacji | ■ | ■ |
| Koszty [PLN] | | |
| Perspektywa NFZ | | |
| Koszty leczenia immunomodulującego (w programie terapeutycznym) | ■ | ■ |
| Koszty leczenia rzutów | ■ | ■ |
| Koszty leczenia objawowego | ■ | ■ |
| Koszty łączne | ■ | ■ |

| Parametr | GA | INF β -1b |
|---|----------|-----------------|
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszty leczenia immunomodulującego (w programie terapeutycznym) | ████████ | ████████ |
| Koszty leczenia rzutów | ████████ | ████████ |
| Koszty leczenia objawowego | ████████ | ████████ |
| Koszty łączne | ████████ | ████████ |
| Perspektywa społeczna | | |
| Koszty leczenia immunomodulującego (w programie terapeutycznym) | ████████ | ████████ |
| Koszty leczenia rzutów | ████████ | ████████ |
| Koszty leczenia objawowego | ████████ | ████████ |
| Koszty pośrednie | ████████ | ████████ |
| Koszty łączne | ████████ | ████████ |

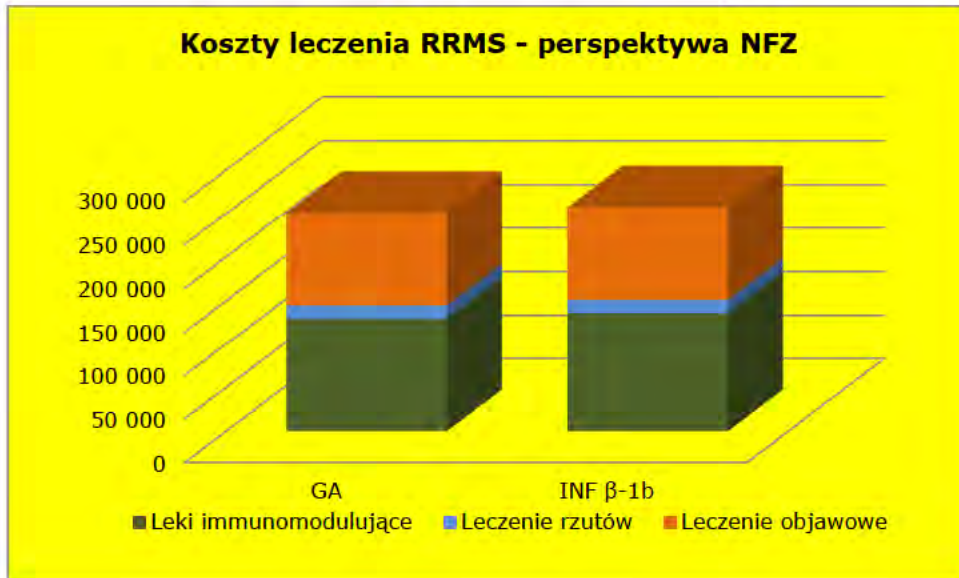
Dla perspektywy płatnika publicznego koszt leczenia RMSS przy zastosowaniu terapii octanem glatirameru jest niższy od leczenia interferonem β -1b, jednakże różnica jest niewielka. Ponad połowę kosztów całkowitych dla obu rozważanych interwencji stanowią koszty leczenia immunomodulującego.

Dla perspektywy płatnika publicznego koszt leczenia RMSS przy zastosowaniu terapii octanem glatirameru jest niższy od leczenia interferonem β -1b, jednakże różnica jest niewielka. Ponad połowę kosztów całkowitych dla obu rozważanych interwencji stanowią koszty leczenia objawowego.

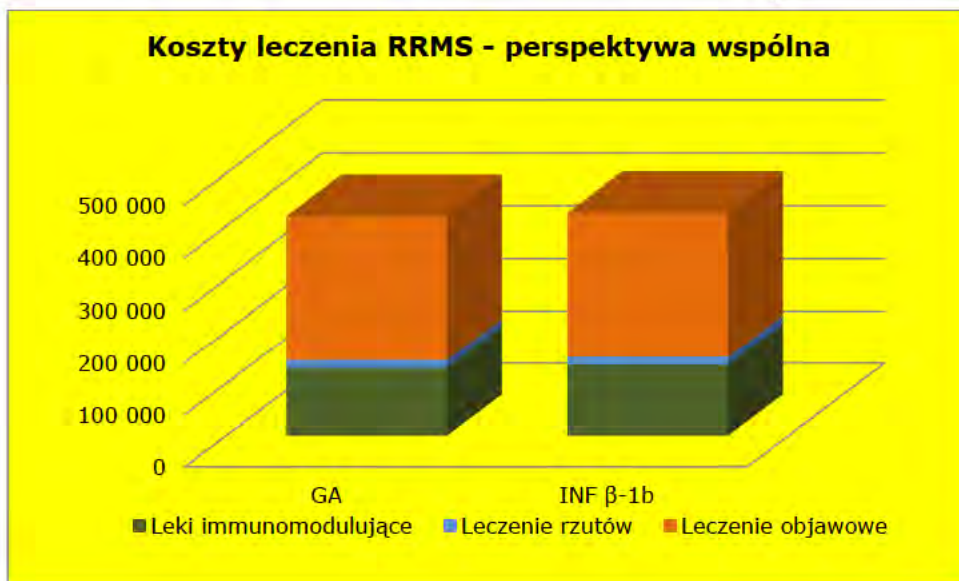
Również dla perspektywy społecznej koszt leczenia RMSS przy zastosowaniu terapii octanem glatirameru jest niższy od leczenia interferonem β -1b. Ponad połowę kosztów całkowitych dla obu rozważanych interwencji stanowią koszty pośrednie (utracona produktywność chorych i osób opiekujących się nimi).

Ponieważ niniejszą analizę oparto na założeniu o braku różnic skuteczności pomiędzy porównywanymi terapiami kosztami różniącymi są jedynie koszty preparatów immunomodulujących. Strukturę kosztów przedstawiono na poniższych wykresach.

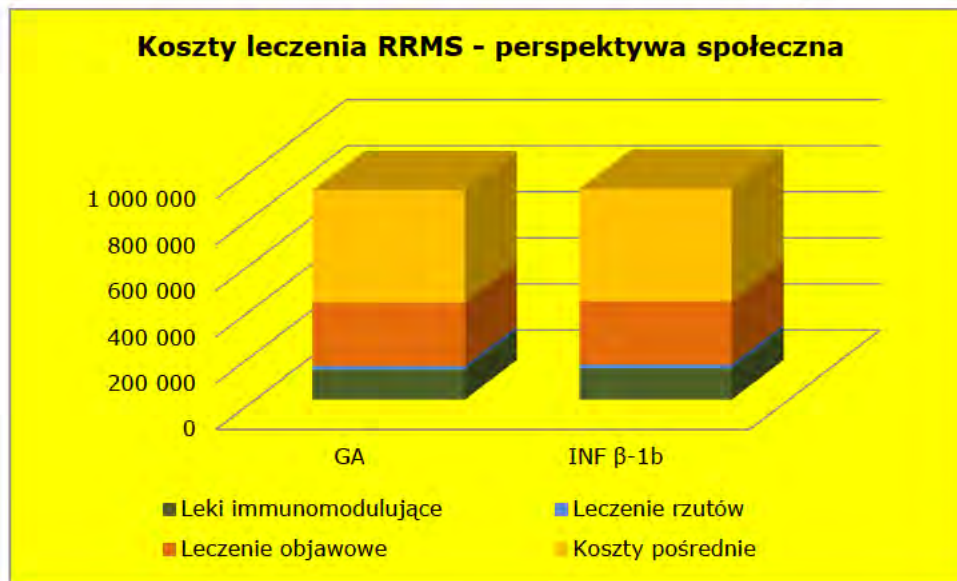
Wykres 5.



Wykres 6.



Wykres 7.



5.5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

5.5.1. Analiza podstawowa

Z uwagi na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia immunomodulującego dorosłych pacjentów z postacią rzutowo – remisyjną stwardnienia rozlanego za pomocą octanu glatirameru oraz interferonów została wykonana analiza minimalizacji kosztów. W poniższych tabelach przedstawiono koszty związane leczeniem ww. lekami immunomodulującymi, przy założeniu, że leczenie octanem glatirameru oraz interferonami trwa maksymalnie 60 miesięcy (5 lat) [46]. Dane pochodzą ze skonstruowanego modelu Markowa.

5.5.1.1. Octan glatirameru vs. interferon β-1a

Tabela 22.
Wyniki analizy - GA vs INF β-1a

| Strategia leczenia | GA | INF β-1a |
|---------------------------|------------|------------|
| Perspektywa NFZ | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ██████████ | ██████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ██████████ | |
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ██████████ | ██████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ██████████ | |

| Strategia leczenia | GA | INF β-1a |
|---------------------------|----------|----------|
| Perspektywa społeczna | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |

W dożywotnim horyzoncie czasowym, koszt leczenia immunomodulującego pacjenta z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego za pomocą octanu glatirameru jest o ██████████ PLN niższy niż terapia interferonem β-1a i wynosi:

- ██████████ PLN w przypadku przyjęcia perspektywy płatnika publicznego (NFZ),
- ██████████ PLN w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent),
- ██████████ PLN dla perspektywy społecznej.

Cena zbytu netto preparatu Copaxone®, dla której różnica pomiędzy kosztem stosowania terapii octanem glatirameru oraz interferonu β-1a jest równa zero (koszt porównywanych technologii jest jednakowy) wynosi ██████████ PLN.

5.5.1.2. Octan glatirameru vs. interferon β-1b

Tabela 23.
Wyniki analizy - GA vs INF β-1b

| Strategia leczenia | GA | INF β-1b |
|---------------------------|----------|----------|
| Perspektywa NFZ | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |
| Perspektywa społeczna | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |

W dożywotnim horyzoncie czasowym, koszt leczenia immunomodulującego pacjentów z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozsianego za pomocą octanu glatirameru jest o ██████████ PLN niższy niż terapia interferonem β-1b i wynosi:

- ████████ PLN w przypadku przyjęcia perspektywy płatnika publicznego (NFZ),
- ████████ PLN w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent),
- ████████ PLN dla perspektywy społecznej.

Cena zbytu netto preparatu Copaxone®, dla której różnica pomiędzy kosztem stosowania terapii octanem glatirameru oraz interferonu β -1b jest równa zero (koszt porównywanych technologii jest jednakowy) wynosi ████████ PLN.

5.5.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości, w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy.

Dokładny opis rozpatrywanych parametrów wraz z uzasadnieniem przyjętych zakresów zmienności zamieszczono w rozdziałach opisujących założenia modelu (5.3). Wartości występujące w analizie wrażliwości zaczerpnięto z dostępnej literatury medycznej lub innych analiz ekonomicznych (sposób wygaszania efektu, odsetek rzutów wymagających hospitalizacji, odsetki pacjentów, u których wystąpi rzut choroby oraz rezygnujących z leczenia, horyzont badań klinicznych), aktualnych bądź obowiązujących uprzednio uregulowań dotyczących programu lekowego (maksymalny czas leczenia, alternatywny koszt za DDD interferonu β -1a), a także zgodnie z wytycznymi AOTM [1] (stopa dyskontowa, horyzont badań klinicznych). Ze wskazane uznano także rozpatrzenie alternatywnych wartości odsetka pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie w stanie EDSS 0-2,5 oraz wyjściowego wieku pacjentów, W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w analizie wrażliwości.

Tabela 24.
Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości

| Zmienny parametr(nazwa parametru w analizie wrażliwości) | Wartość podstawowa | Wartości przyjęta w analizie wrażliwości | |
|--|--|---|---|
| Parametry rozpatrywane dla porównań GA vs INF β -1a oraz GA vs INF β -1b | | | |
| Wiek pacjentów (Wiek) | ██████ | ██████ | ██████ |
| Odsetek pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie będąc w stanie EDSS 0-2,5 (EDSS 0-2,5) | ██████ | ██ | ██████ |
| Wygaszanie efektu (skuteczności) leczenia po zakończeniu terapii (Wygaszanie efektu) | Linijowe (stopniowe) wygaszanie efektu | Natychmiastowe wygaszenie (Wygaszanie efektu 2) | Utrzymywanie się efektu (Wygaszanie efektu 3) |
| Dyskontowanie kosztów (Dyskontowanie) | 5% | 0% | |
| Odsetek rzutów MS wymagających hospitalizacji (Hosp. po rzucie) | ██████ | ██████ | |
| Maksymalny czas leczenia w ramach programu terapeutycznego | 5 lat | 3 lata | |

| Zmienny parametr(nazwa parametru w analizie wrażliwości) | Wartość podstawowa | Wartości przyjęta w analizie wrażliwości |
|--|--------------------|--|
| Dodatkowe parametry rozpatrywane dla porównania GA vs INF β-1a | | |
| Wartości numeryczne dotyczące miesięcznego odsetka pacjentów, u których wystąpi rzut choroby (Wartości numeryczne dla rzutu) | ██████████ | ██████████ |
| Koszt DDD INF β-1a (Avonex) | ██████████ | ██████████ |
| Wartości numeryczne dotyczące miesięcznego odsetka pacjentów, którzy rezygnują z leczenia (Wartości numeryczne dla dyskontynuacji) | ██████████ | ██████████ |
| Horyzont modelu | dożywotni | ██████████ |
| Dodatkowe parametry rozpatrywane dla porównania GA vs INF β-1b | | |
| Wartości numeryczne dotyczące miesięcznego odsetka pacjentów, u których wystąpi rzut choroby (Wartości numeryczne dla rzutu) | ██████████ | ██████████ |
| Wartości numeryczne dotyczące miesięcznego odsetka pacjentów, którzy rezygnują z leczenia (Wartości numeryczne dla dyskontynuacji) | ██████████ | ██████████ |
| Horyzont modelu | dożywotni | ██████████ |

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla rozważanych porównań w populacji pacjentów z RRMS zestawiono w poniższych tabelach.

5.5.2.1. Octan glatirameru vs. interferon β-1a

Tabela 25.
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - GA vs INF β-1a

| Parametr | Koszty GA [PLN] | Koszty INF β-1a [PLN] | Różnica kosztów [PLN] | Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej |
|------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|---|
| Perspektywa NFZ | | | | |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

| Parametr | Koszty GA [PLN] | Koszty INF β-1a [PLN] | Różnica kosztów [PLN] | Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej |
|------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|---|
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

* koszt GA minus koszt INF β-1a

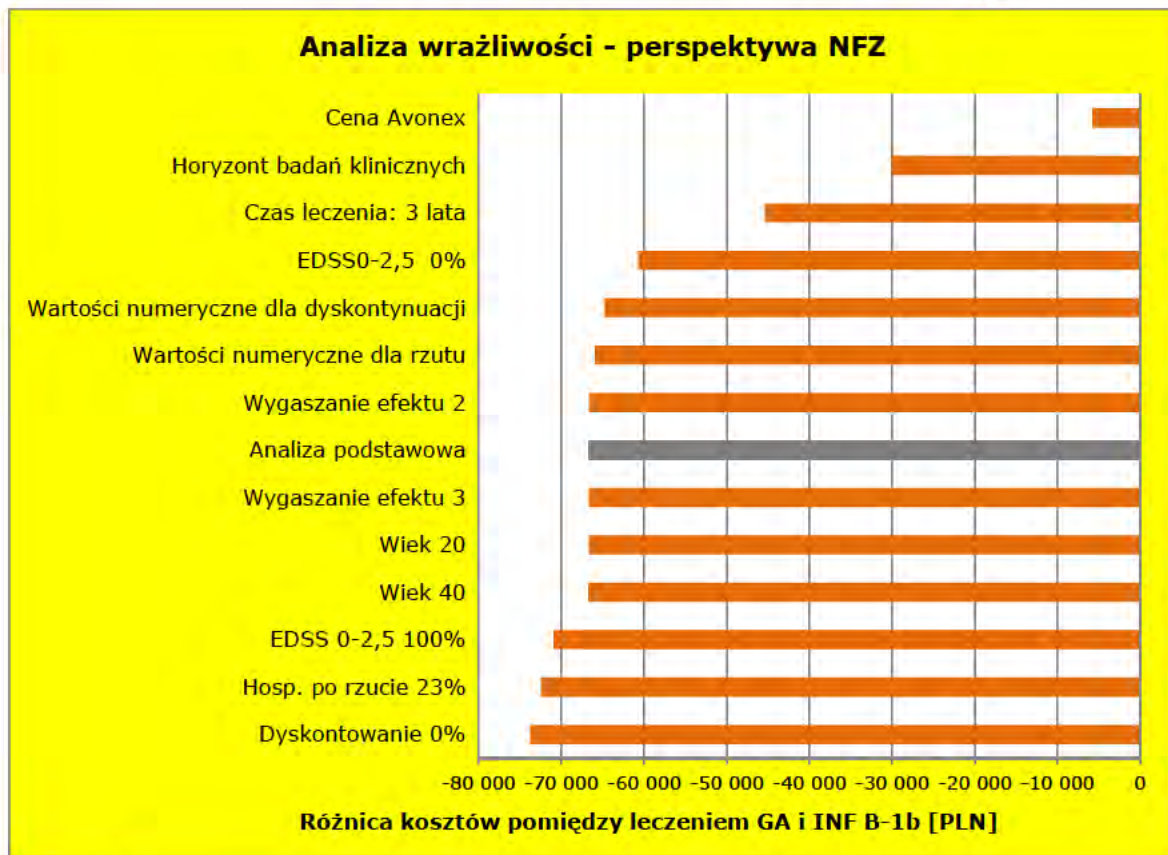
Dla trzech rozpatrywanych perspektyw, w przypadku wszystkich parametrów leczenie octanem glatirameru jest mniej kosztowne (zakres od ██████████ do ██████████ PLN) od terapii INF β-1a. Parametrem, który najbardziej wpływa na wyniki analizy jest przyjęcie ceny preparatu Avonex dla interferonu β-1a (██████████ spadek oszczędności w porównaniu do scenariusza podstawowego).

W przypadku rozważenia horyzontu czasowego równego ██████████ ██████████ koszt terapii GA jest o ██████████ PLN niższy od kosztu leczenia interferonem β-1a i wynosi:

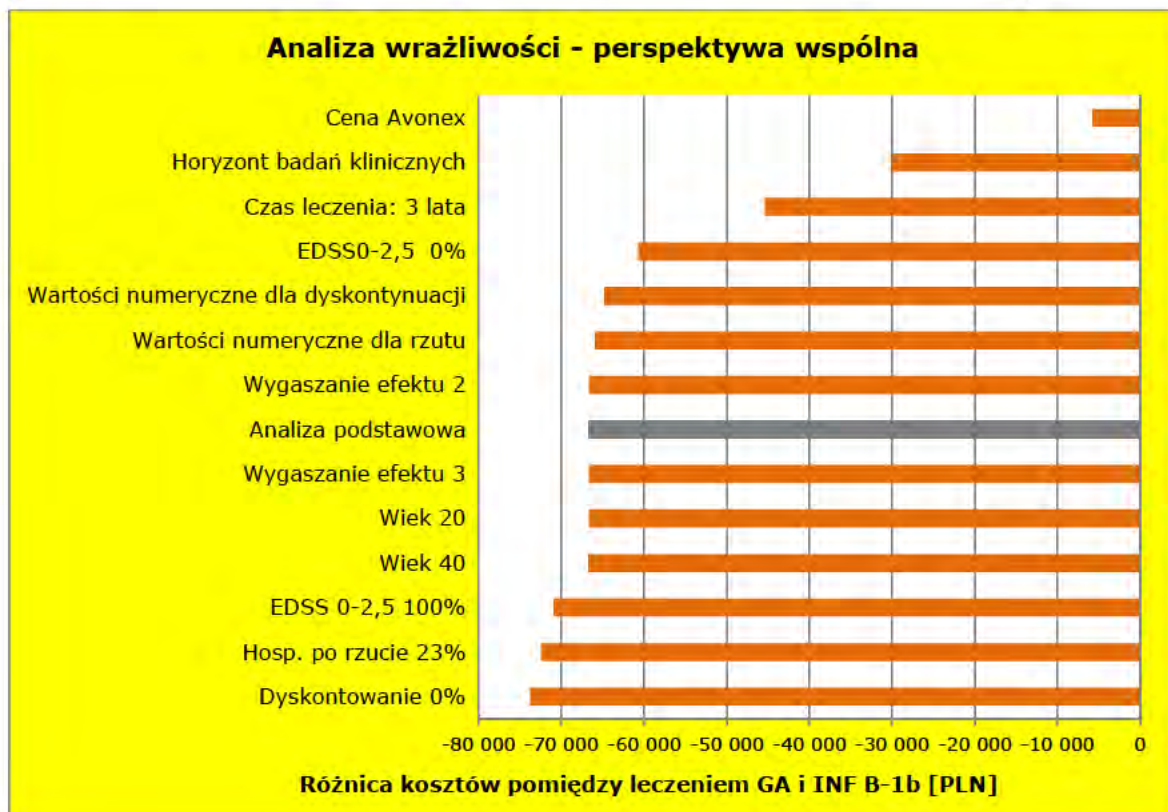
- ██████████ PLN dla perspektywy płatnika publicznego,
- ██████████ PLN dla perspektywy wspólnej
- ██████████ PLN dla perspektywy społecznej.

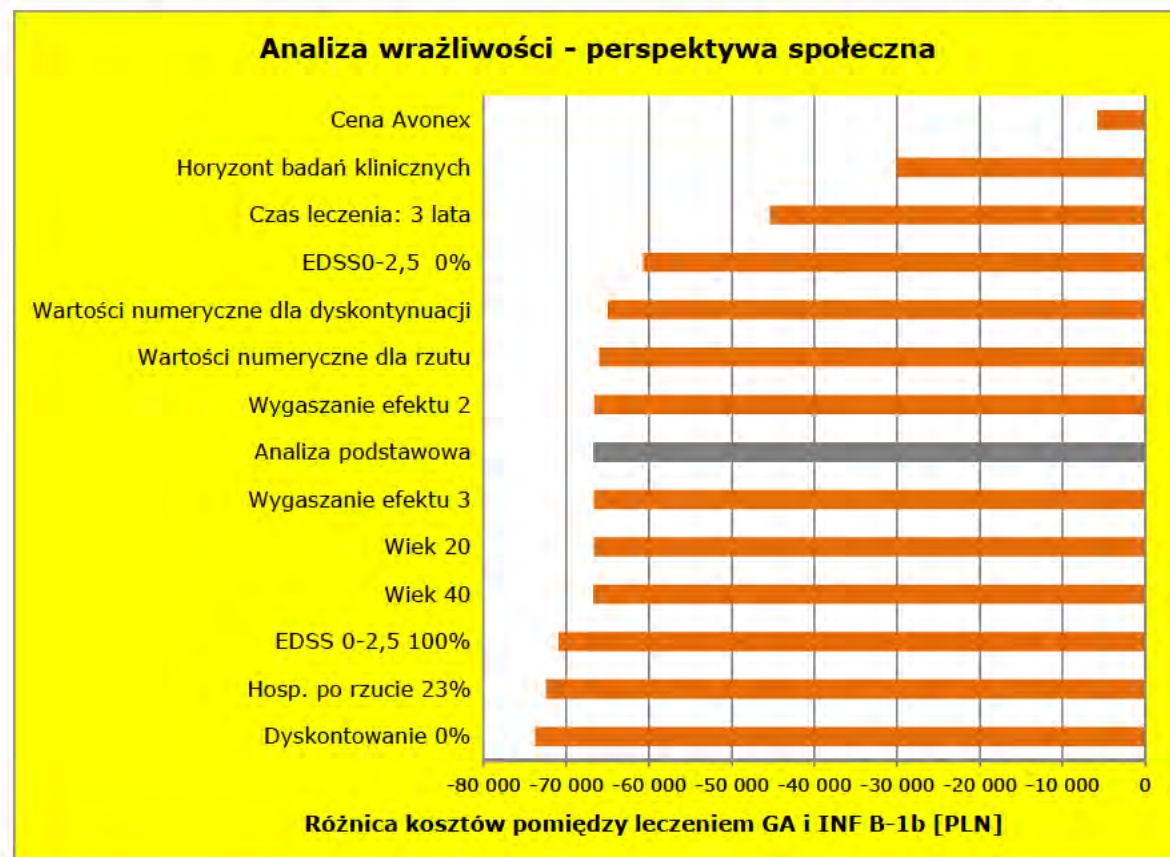
Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.

Wykres 8.



Wykres 9.





5.5.2.2. Octan glatirameru vs. interferon β-1b

Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - GA vs INF β-1b

| Parametr | Koszty GA [PLN] | Koszty INF β-1b [PLN] | Koszt inkrementalny* [PLN] | Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej |
|------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------|---|
| Perspektywa NFZ | | | | |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

| Parametr | Koszty GA [PLN] | Koszty INF β-1b[PLN] | Koszt inkrementalny* [PLN] | Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej |
|------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------------|---|
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Perspektywa społeczna | | | | |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

| Parametr | Koszty GA [PLN] | Koszty INF β-1b[PLN] | Koszt inkrementalny* [PLN] | Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej |
|------------|-----------------|----------------------|----------------------------|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

* koszt GA minus koszt INF β-1b

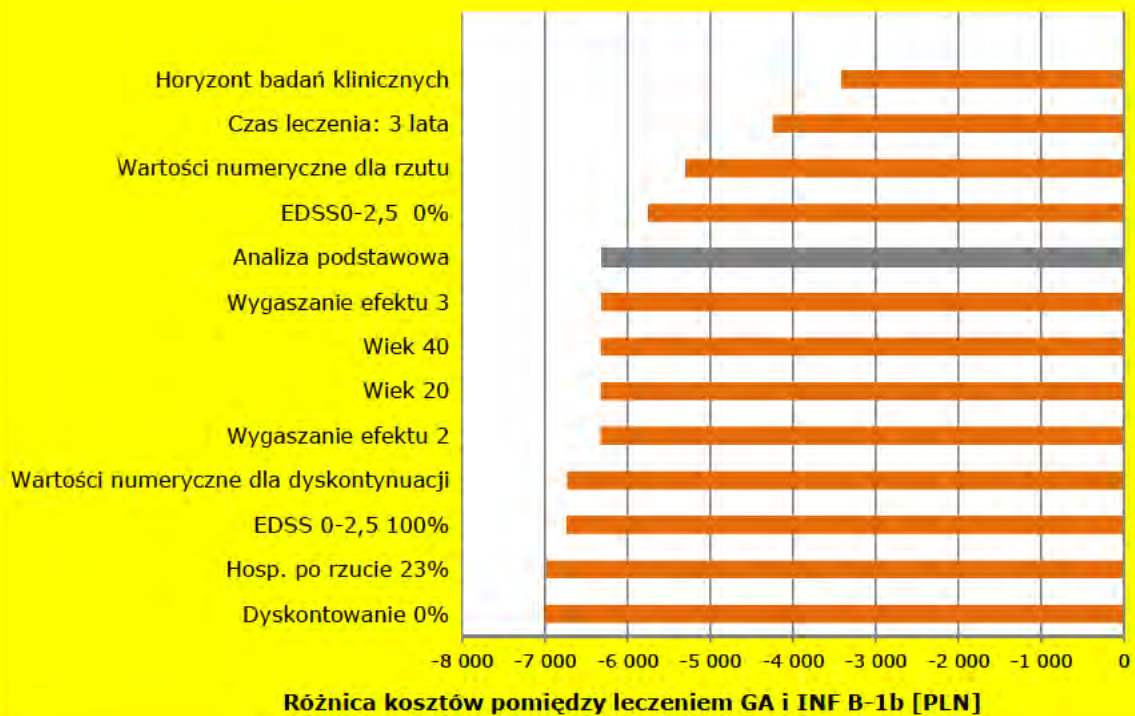
Dla obu perspektyw, leczenie octanem glatirameru jest mniej kosztowne (zakres od [redacted] do [redacted] PLN) od terapii INF β-1b. Parametrem, który najbardziej wpływa na wyniki analizy jest przyjęcie czas uleczenia w programie lekowym równego 3 lata. Terapia GA pozostaje jednak dla wszystkich parametrów testowanych w analizie tańsza w stosunku do leczenia interferonem.

W przypadku rozważenia horyzontu czasowego równego [redacted] [redacted]) koszt terapii GA jest o [redacted] PLN niższy od kosztu leczenia interferonem β-1a i wynosi:

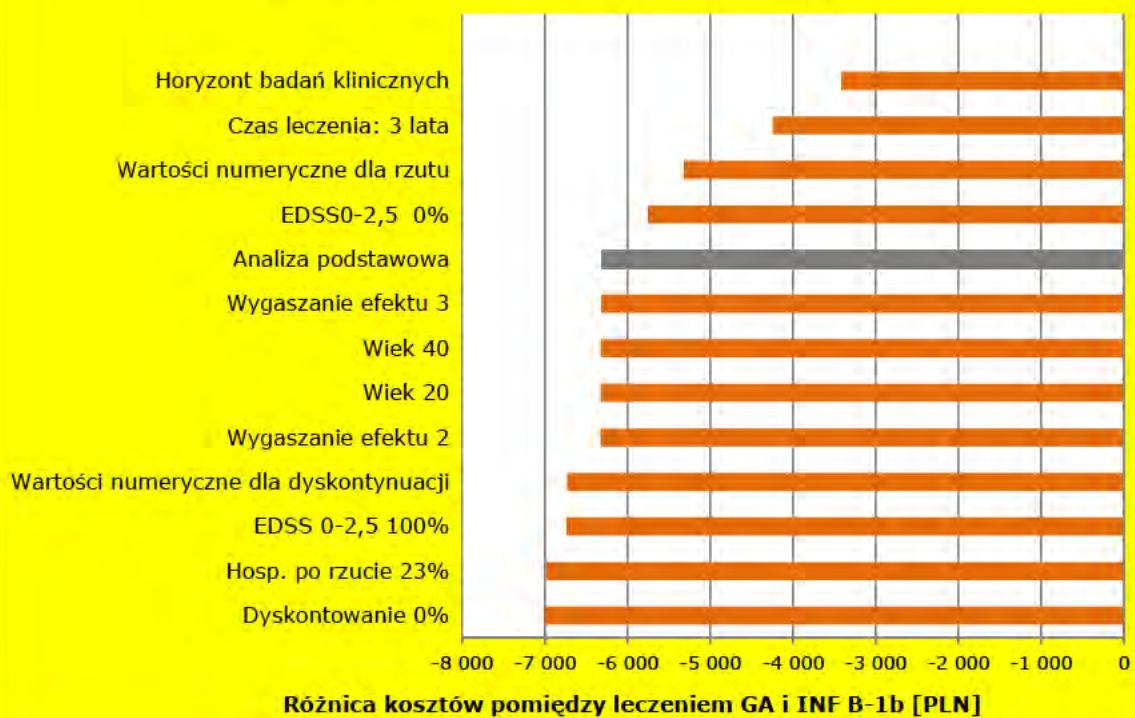
- [redacted] PLN dla perspektywy płatnika publicznego,
- [redacted] PLN dla perspektywy wspólnej,
- [redacted] PLN dla perspektywy społecznej.

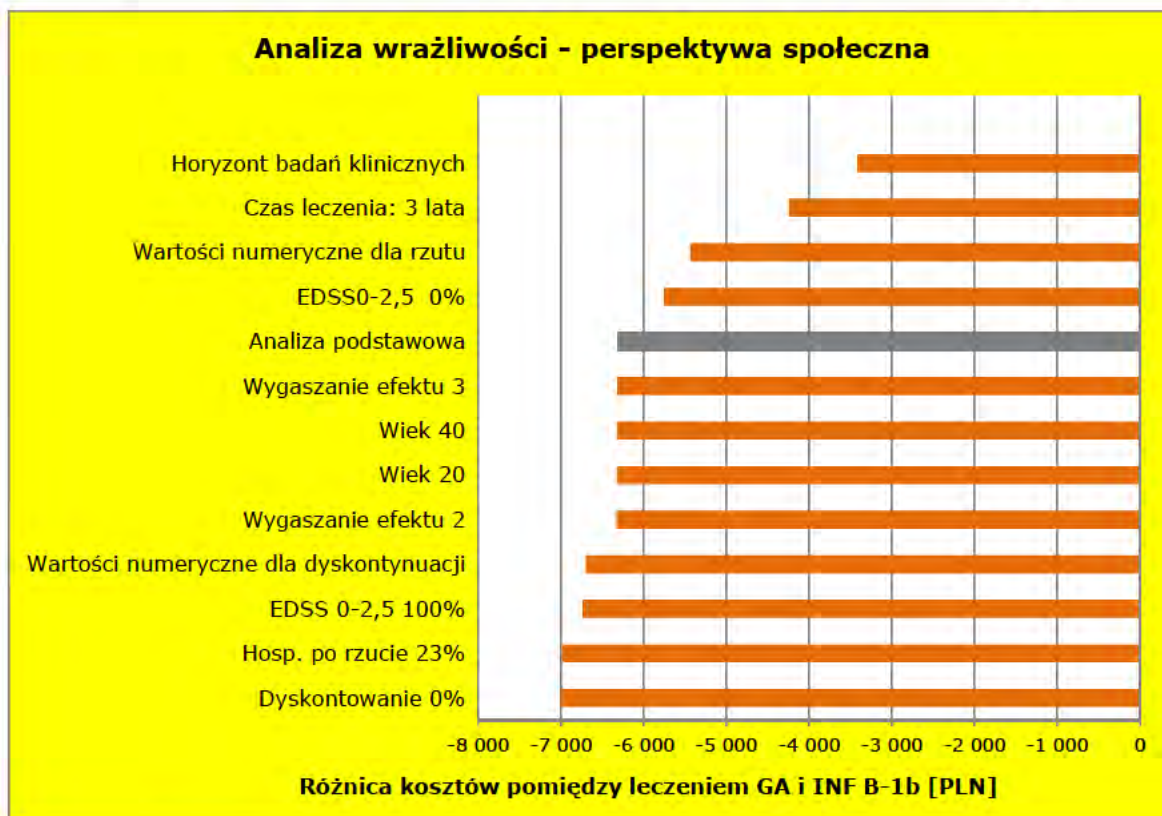
Graficzną interpretację wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiają poniższe wykresy.

Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ



Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna





5.5.3. Analiza scenariuszy skrajnych

Dla obu porównań, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie („scenariusz minimalny”) oraz zwiększenie („scenariusz maksymalny”) wartości kosztu inkrementalnego.

5.5.3.1. Octan glatirameru vs. interferon β -1a

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych dla porównania octan glatirameru versus interferon β -1a były:

- W scenariuszu minimalnym:

[Redacted content]

- W scenariuszu maksymalnym:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

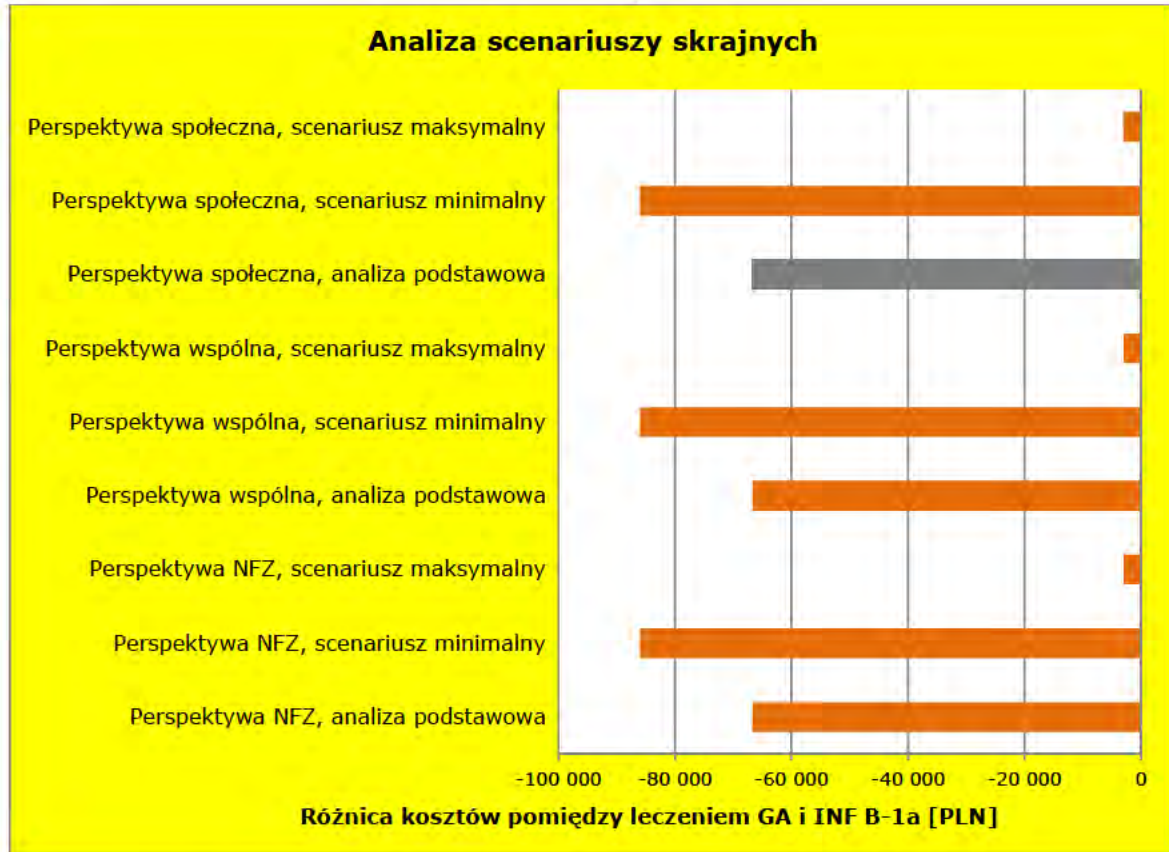
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla rozważanej populacji pacjentów z RMMS przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 27.
Wyniki analizy scenariuszy skrajnych - GA vs INF β-1a

| Parametr | Koszty GA [PLN] | Koszty INF β-1a [PLN] | Koszt inkrementalny* [PLN] | Spadek (-) / wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------|--|
| Perspektywa NFZ | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Perspektywa społeczna | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Zarówno w przypadku scenariusza minimalnego oraz maksymalnego (dla perspektywy NFZ, wspólnej i społecznej) leczenie pacjentów z RRMS za pomocą octanu glatirameru jest mniej kosztowne niż terapia interferonem β-1a. W przeliczeniu na jednego pacjenta leczenie GA daje oszczędności w wysokości od [REDACTED] PLN (scenariusz maksymalny, perspektywa NFZ) do [REDACTED] PLN (scenariusz minimalny, wszystkie perspektywy) w horyzoncie dożywotnim.

Porównanie wyników analizy podstawowej oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono na wykresie poniżej.



5.5.3.2. Octan glatirameru vs. interferon β -1b

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych dla porównania octan glatirameru *versus* interferon β -1b były:

- W scenariuszu minimalnym:

[Redacted text]

- W scenariuszu maksymalnym:

[Redacted text]

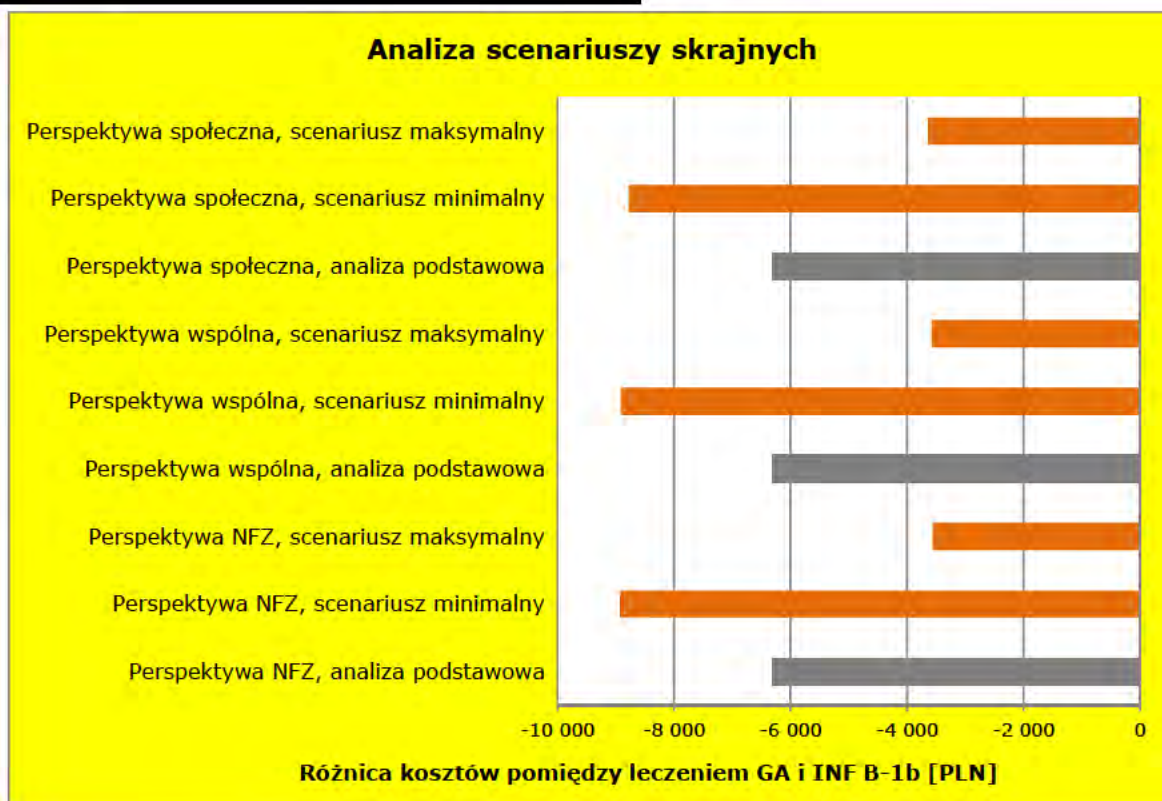
- o [redacted] odsetka pacjentów, u których wystąpi rzut choroby.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych dla rozważanej populacji pacjentów z RMMS przedstawiono w poniższych tabelach.

| Parametr | Koszty GA [PLN] | Koszty INF β-1b [PLN] | Koszt inkrementalny* [PLN] | Spadek (-) /wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do analizy podstawowej |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------|---|
| Perspektywa NFZ | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Perspektywa społeczna | | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Zarówno w przypadku scenariusza minimalnego oraz maksymalnego (dla perspektywy NFZ, wspólnej i społecznej) leczenie pacjentów z RRMS za pomocą octanu glatirameru jest mniej kosztowne niż terapia interferonem β-1b. W przeliczeniu na jednego pacjenta leczenie GA daje oszczędności w wysokości od [redacted] PLN (scenariusz maksymalny, perspektywa NFZ) do [redacted] PLN (scenariusz minimalny, perspektywa NFZ) w horyzoncie dożywotnim.

Porównanie wyników analizy podstawowej oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono na wykresie poniżej.



5.5.4. Analiza progowa

W ramach analizy progowej wyznaczono cenę zbytu netto preparatu Copaxone®, dla której różnica pomiędzy kosztem stosowania terapii octanem glatirameru oraz interferonu β -1a lub -1b jest równa zero (koszt porównywanych technologii jest jednakowy). Wyniki, przedstawione w tabelach poniżej, mają charakter orientacyjny (ze względu na specyfikę modelu nie zawsze możliwe jest dokładne wyznaczenie wartości, dla której różnica kosztów wyniesie zero).

| Parametr | Cena DDD GA w modelu [PLN] | Cena zbytu netto preparatu Copaxone® [PLN] |
|------------|----------------------------|--|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Powyżej przedstawione wartości są identyczne dla trzech perspektyw rozpatrywanych w analizie (zidentyfikowano wyłącznie niewielkie różnice w przypadku wybranych parametrów).

5.5.4.1. Oszacowanie wartości ilorazu kosztu stosowania leków immunomodulujących i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących te leki

W celu oszacowania wartości współczynników CER (ang. *cost-effectiveness ratio*) dla poszczególnych interwencji rozpatrywanych w analizie przeprowadzono wyszukiwanie wartości użyteczności, zgodnych ze stanami wyróżnionymi w modelu. Strategię wyszukiwania użyteczności wraz z diagramem opisującym proces selekcji badań zaprezentowano w Załączniku 10.4.

Ponieważ zastosowany w niniejszej analizie model decyzyjny skonstruowano na podstawie odnalezionego modelu ekonomicznego, opisanego między innymi w publikacji *Prosser 2004* [54], użyteczności wykorzystane w kalkulacjach zaczerpnięto z wyżej wymienionej publikacji. W tabeli przedstawiono wartości przyporządkowane poszczególnym stanom modelu.

Tabela 31.
Użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu (na podstawie *Prosser 2004*)

| Stan modelu | Użyteczność |
|------------------------------------|-------------|
| EDSS 0-2,5 | 0,954 |
| EDSS 3-5,5 | 0,870 |
| EDSS 6-7,5 | 0,769 |
| EDSS 8-9,5 | 0,491 |
| Rzut choroby (spadek użyteczności) | -0,213* |

* - w publikacji *Prosser 2004* [54] wyróżniono dwa stany: *mild/moderate relapse* (spadek użyteczności o 0,091) oraz *severe relapse* (spadek użyteczności o 0,302). W bieżącej analizie, w celu wyznaczenia spadku jakości życia w stanie rzut choroby wykorzystano przyjęte odsetki pacjentów leczonych w szpitalu i ambulatoryjnie [2], co pozwoliło oszacować średni spadek użyteczności w tym stanie zgodnie ze wzorem:

██████████

W celu obliczenia sumy zyskanych lat życia skorygowanych o jakość wartości zaprezentowane w tabeli powyżej można wprowadzić do modelu wykorzystanego w analizie minimalizacji kosztów. Poniżej przedstawiono oszacowanie ilorazów kosztów stosowania octanu glatirameru oraz interferonów β i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących rozpatrywane interwencje, wyrażonych w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość.

Tabela 32.
Wartości współczynników CER

| Parametr | GA vs INF β -1a | | GA vs INF β -1b | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| | GA | INF β -1a | GA | INF β -1b |
| Perspektywa NFZ | | | | |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Perspektywa wspólna | | | | |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Perspektywa społeczna | | | | |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

Dla ceny zbytu netto preparatu Copaxone® przyjętej w analizie podstawowej (██████████ PLN) współczynnik CER dla octanu glatirameru nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CER dla interferonów β .

6. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- NICE (National Institute for Clinical Excellence),
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Strategię oraz diagram z wynikami wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 10.2.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 18 analiz koszty-efektywność lub koszty – użyteczność oceniających opłacalność stosowania octanu glatirameru w leczeniu postaci nawracającej MS (*Tappenden 2001* [66], *Bose 2002* [7], *Rubio-Terres 2003* [58], *Chillcot 2003* [14], *Prosser 2004* [54], *Tappenden 2006* [67], *Bell 2007* [5], *AOTM 2007* [2], *Gani 2008* [20], *Graham 2007* [24], *Kobelt 2008* [31], *Goldberg 2009* [22], *Jankovic 2009* [28], *Tappenden 2009* [68], *Nuijten 2010* [45], *Becker 2011* [4], *Noyes 2011* [44], *Sanchez-de la Rosa 2012* [61]) oraz 3 przeglądy systematyczne (*Flachenecker 2004* [17], *Phillips 2004* [51], *Sarac 2010* [62]) oraz przegląd *Johnson 2009* [29] dotyczące leczenia MS. Odnaleziono również 13 analiz (*Ollendorf 2002* [49], *Russo 2004* [59], *Orlewska 2005* [50], *Kobelt 2006* [30], *Prescott 2007* [53], *Matschay 2008* [38], *Asche 2010* [3], *Castelli – Haley 2010* [12], *Rajagopalan 2011* [55], *Berto 2011* [6], *Romero 2011* [57], *Sanchez de la Rosa 2011* [60], *Tan 2011* [65]), w których obliczono koszty leczenia stwardnienia rozsialego.

Opis analiz znajduje się w rozdziale 10.1.

7. OGRANICZENIA ANALIZY

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5

[Redacted text block]

2

2

2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. DYSKUSJA I WNIOSKI

W niniejszej analizie oceniono opłacalność stosowania octanu glatirameru (preparat Copaxone®) w leczeniu postaci rzutowo – remisyjnej stwardnienia rozlanego. Porównywanymi opcjami terapeutycznymi były terapie interferonem β 1-a oraz interferonem β 1-b. Z powodu braku różnic w efektywności klinicznej porównywanych metod leczenia immunomodulującego porównane zostały tylko koszty leczenia.

Zgodnie z odnalezionymi badaniami klinicznymi octan glatirameru jest strategią równie skuteczną w porównaniu do leczenia interferonami [9, 10, 39, 48]. Dodatkowo, jak pokazuje niniejsza analiza lub przeglądy analiz (*Flachenecker 2004* [17], *Phillips 2004* [51], *Sarac 2010* [62] *Johnson 2009* [29]) terapia octanem glatirameru jest mniej lub podobnie kosztowna w porównaniu do podawania interferonów.

Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać, np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań [1]. Odnaleziono pięć badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu glatirameru w długim horyzoncie czasowym *Ford 2006* [19], *Sindic 2005* [63], *Debouverie 2007* [16], *Miller 2008* [40] oraz *Ford 2010* [18]. Krótki opis badań zamieszczono w Załączniku 0.

Porównanie wyników otrzymanych w tych badaniach z wynikami niniejszej analizy jest utrudnione. Po pierwsze, w bieżącej analizie założono, zgodnie z warunkami określonymi w programie terapeutycznym [46], że leczenie octanem glatirameru trwa maksymalnie 5 lat. W odnalezionych badaniach pacjenci przyjmowali glatiramer w sposób ciągły od 3,5 lat (*Debouverie 2007* [16]) do nawet 22 lat (*Miller 2008* [40]). Po drugie, w badaniach długoterminowych oceniano stan sprawności ruchowej w oparciu o skalę EDSS prezentując odsetki pacjentów z poprawą, pogorszeniem lub stabilizacją, bądź średnią zmianę wartości EDSS, odnosząc się do wartości początkowej. W modelu wykorzystanym w analizie minimalizacji kosztów nie występuje punktowa ocena sprawności ruchowej, zamiast tego pacjenci zostają przyporządkowani do czterech zakresów wartości EDSS odpowiadających stanom modelu (██████████). Poprawa lub pogorszenie sprawności ruchowej, jeśli ma miejsce w zakresie danego stanu modelu nie ma wpływu na uzyskane wyniki. Należy również pamiętać o znacznych rozbieżnościach w wynikach badań długookresowych – na przykład w publikacji *Debouverie 2007* [16] działania niepożądane wystąpiły u 87,3% pacjentów, podczas gdy zgodnie z badaniem *Sindic 2005* [63] jedynie u 17% chorych.

Walidacja konwergencji polega na porównaniu modelu z innymi modelami dotyczącymi badanego problemu i w przypadku różnic – na ich wyjaśnieniu [1]. W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 15 analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową octanu glatirameru w populacji chorych z rzutowo – remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, z czego 14 w porównaniu do braku leczenia, leczenia objawowego, symptomatycznego lub najlepszej dostępnej opieki, a jedna (*Rubio-Terrés 2003* [58]) do interferonu beta.

Większość analiz porównujących octan glatirameru z brakiem leczenia lub leczeniem objawowym (w tym analizy, na których oparto modelowanie *Bell 2007* [5] oraz *Prosser 2004* [54]) oparta jest na badaniach klinicznych (octan glatirameru vs. placebo), badaniach opisujących naturalny przebieg choroby (ang. *published natural history studies*) bądź na prowadzonych rejestrach pacjentów. Analiza *Rubio-Terrés 2003* [58] jest analizą koszty – użyteczność, w której skuteczność glatirameru i interferonów oszacowana została na podstawie przeglądu literatury oraz opinii ekspertów. Jednakże w dostępnym rozszerzonym abstrakcie tej publikacji brak jest dokładnych danych dotyczących sposobu przeprowadzenia oraz wyników tego przeglądu. Niniejszą analizę oparto na najnowszych randomizowanych badaniach klinicznych (REGARD [39], Calabrese 2011 [10] (GA vs INF β -1a), BECOME [9] oraz BEYOND [48] (GA vs INF β -1b)) porównujących bezpośrednio octan glatirameru i interferon beta. Z powodu braku różnic w skuteczności pomiędzy tymi interwencjami przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W większości odnalezionych analiz w modelowaniu rozważano kilkudziesięcioletni lub dożywotni horyzont czasowy z rocznymi lub miesięcznymi cyklami. Również w niniejszej analizie, w celu oszacowania kosztów ponoszonych na leczenie chorych z RRSM przyjęto horyzont dożywotni. Rozważono cykle długości jednego miesiąca.

W niniejszej analizie dożywotni koszt leczenia RRMS z perspektywy społecznej w przeliczeniu na jednego pacjenta skalkulowano na poziomie:

- dla porównania octanu glatirameru z interferonem β 1-a,
 - █████ PLN dla terapii GA,
 - █████ PLN dla terapii INF β 1-a,
- dla porównania octanu glatirameru z interferonem β 1-b,
 - █████ PLN dla terapii GA,
 - █████ PLN dla terapii INF β 1-b.

Otrzymane wartości są niższe od wyników innych analiz, w których rozpatrzono horyzont dożywotni (*Tappenden 2001* [66], *Rubio-Terrés 2003* [58], *Tappenden 2006* [67], *Bell 2007* [5] *Graham 2007* [24]), w których dożywotni koszt leczenia oszacowano na poziomie:

- £97 690 - €1 243 906 dla terapii octanem glatirameru,
- £78 556 - €1 987 153 dla terapii interferonem β 1-a,
- £52 523 - €1 704 031 dla terapii interferonem β 1-b.

Różnice pomiędzy wynikami mogą być spowodowane odmiennymi sposobami refundacji leków immunomodulujących przeznaczonych przez poszczególne państwa na leczenie MS (inne koszty jednostkowe poszczególnych substancji). Należy jednak zauważyć, że pomimo uzyskania różnych wyników w odnalezionych analizach, całkowite koszty dla różnych leków immunomodulujących obliczonych w obrębie jednej analizy były do siebie zbliżone.

Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 [70]) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub dodatkowego roku życia) ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto.

W obwieszczeniu Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 (M.P. Nr 99, poz. 1003 [47]), wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 w Polsce określona została na kwotę 33 181 zł, zatem obowiązująca do 31.11.2012 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 99 543 PLN (3 x 33 181 PLN)

Ponieważ niniejsza analiza jest analizą minimalizacji kosztów (tj. przy braku różnic w skuteczności terapii oszacowano koszty leczenia) brak jest możliwości odniesienia się do progów opłacalności.

Dla warunków scenariusza podstawowego, cena zbytu netto preparatu Copaxone®, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania octanu glatirameru i interferonu β jest równa zero wynosi (wartości zaokrąglone):

- Dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1a: █████ PLN,
- Dla porównania octan glatirameru vs interferon β -1b: █████ PLN.

Wnioski końcowe

OCTAN GLATIRAMERU VS INTERFERON β -1A

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej [10, 39] wykazały brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapią opartą na octanie glatirameru, a leczeniem interferonem β -1a dla punktów końcowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii. W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 33.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów – octan glatirameru vs interferon β -1a

| Strategia leczenia | GA | INF β -1a |
|---------------------------|----------|-----------------|
| Perspektywa NFZ | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |
| Perspektywa społeczna | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |

Szacunkowy koszt leczenia immunomodulującego octanem glatirameru (preparat Copaxone®) w dożywnym horyzoncie czasowym jest o ██████ PLN niższy od kosztu terapii interferonem β -1a. Leczenie octanem glatirameru jest równie skuteczne i mniej kosztowne niż leczenie interferonem β -1a.

OCTAN GLATIRAMERU VS INTERFERON β -1b

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej [9, 48] wykazały brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapią opartą na octanie glatirameru, a leczeniem interferonem β -1b dla punktów końcowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii. W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy w dożywnym horyzoncie czasowym.

Tabela 34.
Wyniki analizy minimalizacji kosztów – octan glatirameru vs interferon β -1b

| Strategia leczenia | GA | INF β -1b |
|---------------------------|----------|-----------------|
| Perspektywa NFZ | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |
| Perspektywa wspólna | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |

| Strategia leczenia | GA | INF β -1b |
|---------------------------|----------|-----------------|
| Perspektywa społeczna | | |
| Koszt leczenia [PLN] | ████████ | ████████ |
| Koszt inkrementalny [PLN] | ████████ | |

Szacunkowy koszt leczenia immunomodulującego octanem glatirameru (preparat Copaxone®) w dożywotnim horyzoncie czasowym jest o ██████ PLN niższy od kosztu terapii interferonem β -1b. Leczenie octanem glatirameru jest równie skuteczne i mniej kosztowne niż leczenie interferonem β -1b.

W horyzoncie dożywotnim leczenie octanem glatirameru jest równie skuteczne i mniej kosztowne w porównaniu do terapii interferonem β -1a i interferonem β -1b. Różnice w kosztach całkowitych pomiędzy poszczególnymi interwencjami wynikają z odmiennego poziomu wyceny substancji stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego”. Oszczędności związane z leczeniem stwardnienia rozsianego są równe ██████ PLN dla porównania GA vs INF β -1a oraz ██████ PLN dla porównania GA vs INF β -1b na jednego pacjenta, co w przeliczeniu na wszystkich chorych korzystających z programu lekowego może dać znaczące oszczędności.

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

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 line]

| [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]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

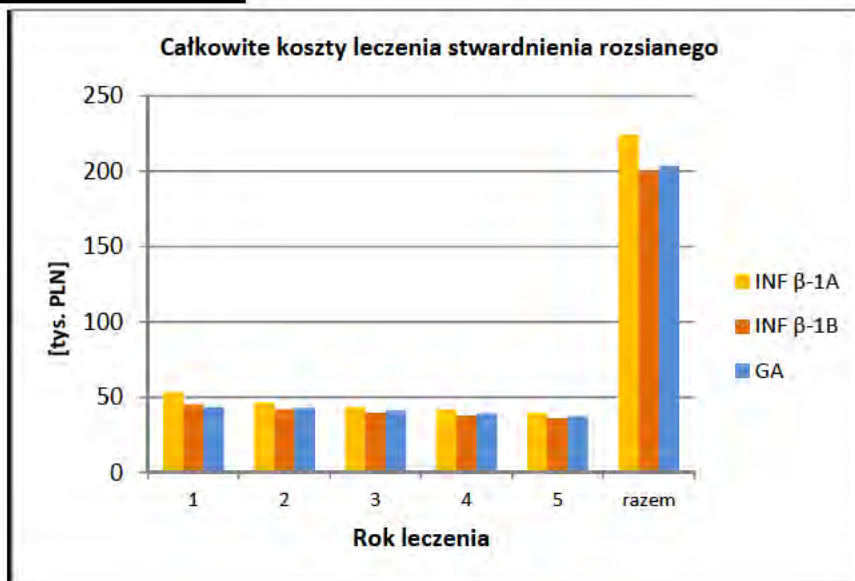
| [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

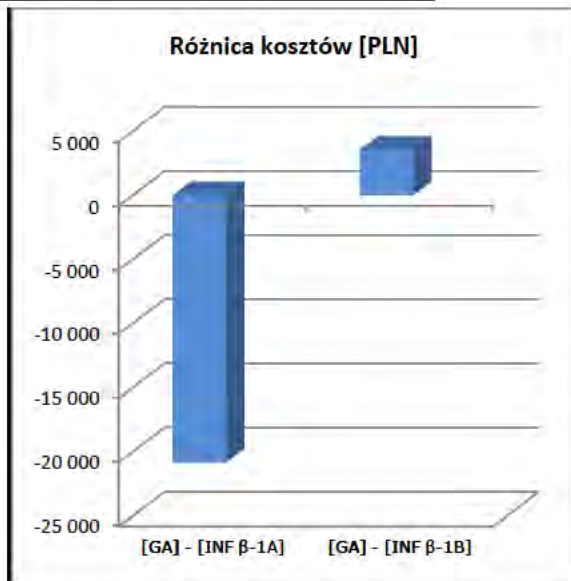
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]



[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

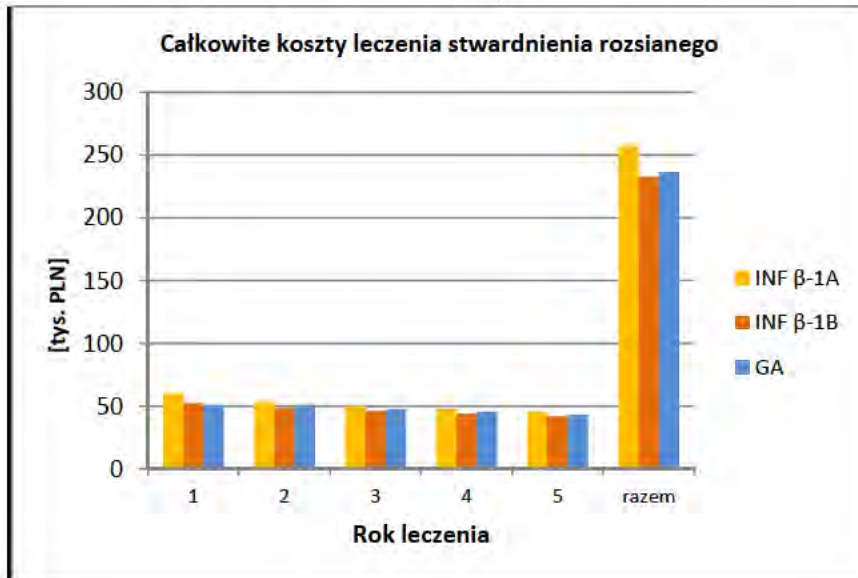
| [REDACTED] | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | 1 | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

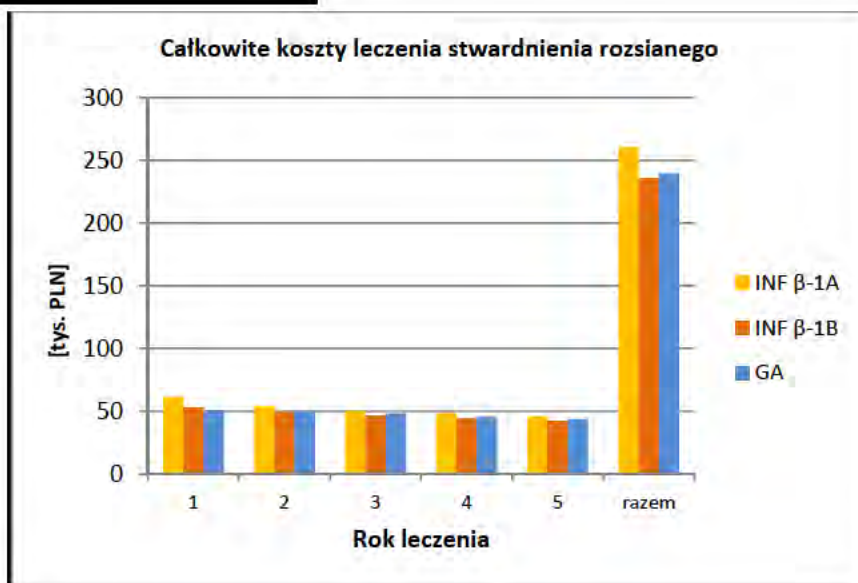


[Redacted text]

| [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] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

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

| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
|---|---|---|---|---|---|
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | | | | | |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

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

[Redacted]

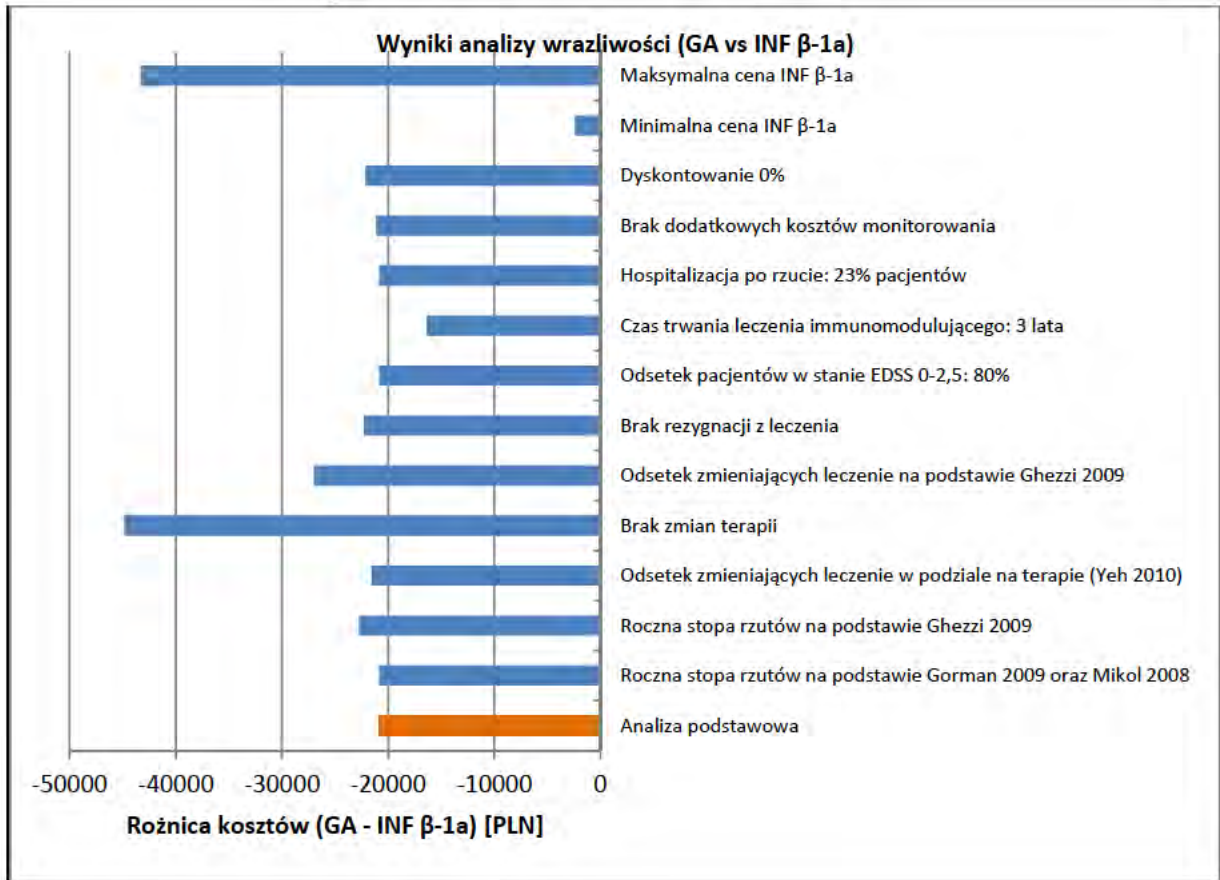
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

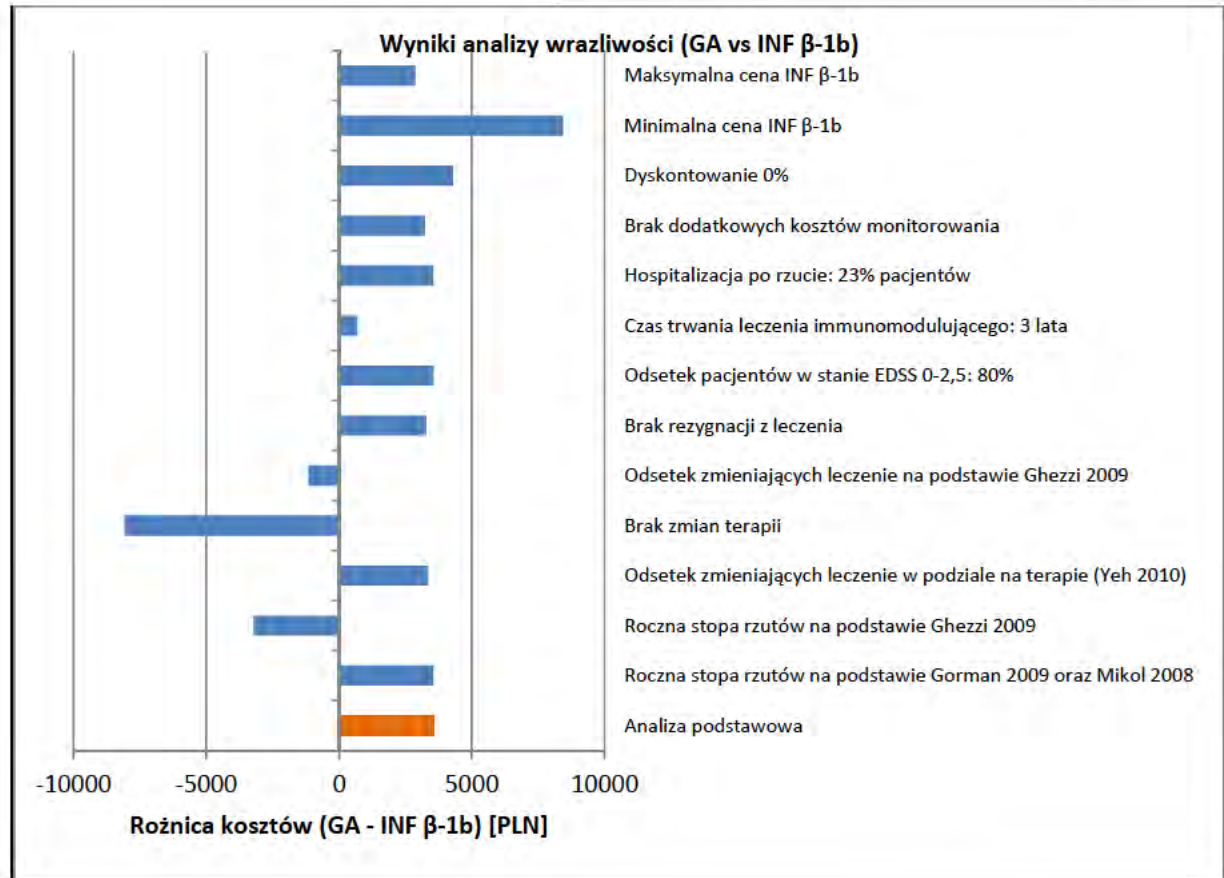
[Redacted]



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

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. Przegląd analiz ekonomicznych

Tabela 57.
Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania glatirameru w leczeniu RRMS

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe kosztów | Horyzont czasowy / cykl modelu | Wyniki |
|---|--|-----------------------------|----------------------|---|--|--------------------------------|--|
| <i>Tappenden 2001 [66]</i> | Leczenie RRMS -INF β-1-a (Avonex®), -INF β-1-a 22mcg (Rebif®), -INF β-1-a 44mcg (Rebif®), -INF β-1-b 8MIU, -GA (Copaxone®), -INF β-1-b 8MIU, -brak leczenia. Leczenie SPMS -INF β-1-b 8MIU. | Pacjenci z SM (RRMS i SPSM) | CUA | UK/funt szterling (£)/płatnik publiczny | Koszty leków, koszty leczenia związane z poszczególnymi stanami | dożywni /12 miesięcy | Wyniki analizy (koszt/QALY) 1. Porównanie z brakiem leczenia (wykorzystano ogólnodostępne dane dotyczące efektywności): - INF β-1-a (Avonex®): £48 085, - INF β-1-a 22mcg (Rebif®): £58 817, - INF β-1-a 44mcg (Rebif®): £78 556, - INF β-1-b 8MIU (RRMS): £52 523, - GA (Copaxone®): £97 690, - INF β-1-b 8MIU: leczenie RRSM i SPSM: £40 685. 2. Porównanie z brakiem leczenia (dane dotyczące efektywności są zastrzeżone przez autorów): - INF β-1-a (Avonex®): £108 971, - INF β-1-a 22mcg (Rebif®): £63 131, - INF β-1-a 44mcg (Rebif®): £84 081, - INF β-1-b 8MIU (RRMS): £42 239, - GA (Copaxone®): £96 612, - INF β-1-b 8MIU: leczenie RRSM i SPSM: £45 785. |
| <i>Bose 2002 [7]</i> – rozszerzony abstrakt | -GA, -BSC (najlepsza możliwa opieka). | Pacjenci z RRMS | CUA | UK/funt szterling (£)/płatnik publiczny | Koszty bezpośrednie medyczne | 6 i 8 lat/brak danych | Wyniki analizy (koszt/QALY) GA vs BSC -£28,515 dla horyzontu 6 lat, -£22,586 dla horyzontu 8 lat. |
| <i>Rubio-Terrés 2003 [58]</i> | GA vs INF β (wszystkie interferony, Avonex®, Rebif®, Betaferon®) | Kobiety z RRMS | CUA | Hiszpania/euro (€)/ społeczna | Koszty bezpośrednie: leki, hospitalizacje, konsultacje specjalistów, testy laboratoryjne, MRI, | Dożywni / 3 lata | Całkowity dożywni koszt leczenia na 1 pacjenta: - glatiramer: €1 243 906, - interferony (wszystkie): €1 818 149, - Avonex: €1 763 263, - Rebif: €1 987 153, |

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe koszty | Horyzont czasowy / cykl modelu | Wyniki |
|---------------------|---|--|----------------------|---|---|--------------------------------|--|
| | | | | | rehabilitacja. Koszty pośrednie: utracona produktywność, transport, obniżenie jakości pracy, dostosowanie mieszkania. | | - Betaferon: €1 704 031. QALY: - glatiramer: 10,977, - interferony: 6,917. Średnia różnica QALY pomiędzy glatiramrem a interferonami: 4,060. |
| Chillcot 2003 [14] | -INF β-1a 6 MIU/tyg, -INF β-1a 22 mcg/tyg, -INF β-1a 44 mcg/tyg, -INF β-1b 8 MIU/tyg -GA 20 mg/tyg, -INF β-1b 8 MIU/tyg w porównaniu z brakiem leczenia | Pacjenci z SM (RRMS i SPMS) | CUA | UK/funt szterling (£)/płatnik publiczny | Brak danych | 20 lat/brak danych | Koszt/QALY: trzy warianty wyników: a) cena podstawowa (£) b) cena po dyskontowaniu na poziomie 6% c) wynik z uwzględnieniem ceny leków na poziomie £7 259 1. INF β-1a 6 MIU/tyg (Avonex®) (RRMS): a) £42 041 b) £73 137 c) £30 473 2. INF β-1a 22 µg/tyg (Rebif®) (RRMS): a) £60 963 b) £105 718 c) £44 811 3. INF β-1a 44 µg/tyg (Rebif®) (RRMS): a) £71 732 b) £124 034 c) £35 685 4. INF β-1b 8 MIU/tyg (Betaferon®) (RRMS): a) £49 664 b) £86 127 c) £49 664 5. GA 20 mg/tyg (Copaxone®) (RRMS): a) £97 636 b) £168 539 c) £108 859 6. INF β-1b 8 MIU/tyg (Betaferon®) (RRMS i SPMS): a) £44 390 b) £78 722 c) £44 390 |
| Prosser 2004 [54] | -GA, -INF β-1a, -INF β-1b, -brak leczenia | Pacjenci z SM, wszystkie postacie oprócz pierwotnie postępującej | CUA | USA/ USD/ społeczna | Bezpośrednie koszty medyczne (leki, wizyty u lekarzy, hospitalizacje, opieka domowa), koszty opieki nieformalnej. | 10 lat/ 1 miesiąc | W porównaniu do braku leczenia INF β -1b oraz octan glatirameru (GA) są strategiami dominującymi. W przypadku INF β -1a koszt/QALY wynosi \$2,217,736 dla kobiet oraz \$1,838,227 dla mężczyzn. |
| Tappenden 2006 [67] | -GA 20mg (Copaxone®); - NF β-1a 22mcg (Rebif®); -INF β-1a 44mcg (Rebif®); | Pacjenci z SM (RRMS i SPMS) | CUA | USA/USD(\$)/płatnik publiczny | Koszty leków i ich podania, koszty bezpośrednie związane z poszczególnymi stanami | Dożywni / brak informacji | Wyniki analizy (koszt/QALY) w porównaniu z brakiem leczenia: - podawany przez lekarza INF β -1a 6 MIU: \$112 531, - podawany własnoręcznie INF β -1a 6 MIU: \$104 199, - INF β-1a 22mcg: \$198 483, - INF β-1a 44 mcg: \$131 949, |

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe kosztów | Horyzont czasowy / cykl modelu | Wyniki |
|---------------|--|---------------|----------------------|---|---|--------------------------------|---|
| | -INF β-1a 6 MIU (Avonex®), -INF β-1b 8 MIU (Betaseron®). | | | | | | - INF β -1b 8 MIU dla RRMS: \$164 096, - glatiramer 20mg: \$332 006, - INF β -1b 8 MIU dla RRMS i SPSM: \$295 186. |
| Bell 2007 [5] | -GA (podskórnio), -INF β-1a (domięśniowo), -INF β-1a (podskórnio), -INF β-1b (podskórnio), w porównaniu z brakiem leczenia | Chorzy z RRMS | CUA | USA/ USD/ społeczna | Koszty leków (w tym odpłatność pacjent), koszty medyczne związane z poszczególnymi stanami, koszty utraconej produktywności | Dożywotni /1 miesiąc | Całkowity koszt w ciągu życia pacjenta: - \$295,586 (leczenie objawowe); - \$352,760 (GA); - \$364,267 (INF β-1a domięśniowo); - \$377,996 (INF β-1a podskórnio); - \$358,509 (INF β-1b). Koszt uzyskania LYG: - \$2,076,622 (GA); - \$2,588,087 (INF β-1a, domięśniowo); - \$3,378,626 (INF β-1a, podskórnio); - \$2,452,616 (INF β-1b). Koszt uzyskania QALY: - \$258,465 (GA); - \$337,968 (INF β-1a, domięśniowo); - \$416,301 (INF β-1a, podskórnio); - \$310,691 (INF β-1b). |
| AOTM 2007 [2] | -INF β -1a, -INF β -1b, -GA w porównaniu z leczeniem objawowym | Chorzy z RRMS | CUA | Polska/złoty (PLN)/ płatnika publicznego oraz wspólna | koszty leków immunomodulujących, koszty leczenia poszczególnych stanów, koszty ponoszone przez pacjenta | 20 lat/ 12 miesięcy | Perspektywa płatnika publicznego (koszt/QALY): - dla INF β-1a 6 MIU: 361 065 PLN; - dla INF β-1a 22 mcg: 258 385 PLN; - dla INF β-1a 44 mcg: 372 750 PLN - dla INF β-1a 8 MIU (RRMS) 441 325 PLN; - dla INF β-1a 8 MIU (RRMS oraz kontynuacja w SPMS): 455 334 PLN; - dla GA 20 mg: 1 052 282 PLN. Perspektywa płatnika za świadczenia zdrowotne (koszt/QALY): - dla INF β-1a 6 MIU: 355 856 PLN; - dla INF β-1a 22 µg: 253 409 PLN; - dla INF β -1a 44 µg: 367 710 PLN - dla INF β-1a 8 MIU (RRMS): 436 351 PLN; - dla INF β-1a 8 MIU (RRMS oraz kontynuacja w SPMS): 450 648 PLN; - dla GA 20 mg: 1 047 610 PLN. |

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe kosztów | Horyzont czasowy / cykl modelu | Wyniki |
|--------------------------------------|--|---------------|----------------------|---|---|--------------------------------|---|
| Graham 2007 [24] | -GA, -natalizumab, -leczenie objawowe | Chorzy z RRMS | CUA | USA/ USD/ społeczna | Koszty leków, monitorowania, diagnostyki, leczenia wieloogniskowej leukoencefalopatii | Dożywni /1 miesiąc | Dożywni koszt leczenia pacjenta: -\$430,242 (GA), -\$498,728 (natalizumab.) Koszt uzyskania QALY w porównaniu do leczenia objawowego: -\$208,879 (GA), -\$525,463 (natalizumab). |
| Gani 2008 [20]- rozszerzony abstrakt | -natalizumab, -INF β, -GA, -BSC (najlepsza możliwa opieka) | Chorzy z RRMS | CEA | UK/funt szterling (£)/ społeczna | Brak danych | 30 lat/ brak danych | Koszty 30 letnie na jednego pacjenta: -£449,500- natalizumab, -£445,200- INF β, -£444,800- GA, -£427,100 BSC. Efekt w ciągu 30 lat na jednego pacjenta: -7,4 QALY- natalizumab, -5,5 QALY- INF β, -5,1 QALY- GA, -4,7 QALY BSC. |
| Kobelt 2008 [31] | -natalizumab, -standardowe leczenie (39,9% Avonex, 11,4% Betaferon, 10,7% Copaxone, 36,9% Rebif, 1,1% mitoksantron) | Chorzy z MS | CUA | Szwecja/ euro/społeczna | Koszty medyczne bezpośrednie, koszty pośrednie, niemedyczne, utraconej produktywności | 20 lat/ 3 miesiące | Średnie roczne koszty na jednego pacjenta (bez kosztów DTM) w zależności od EDSS: -koszty bezpośrednie: €1 813-77 574, -nieformalna opieka: €406-12 061; -koszty pośrednie: €4 889-33 144. Koszty leków w standardowym leczeniu: €3 566. Roczne koszty w przeliczeniu na pacjenta: -€613 680 – standardowe leczenie, -€609 850 – natalizumab, -€339 165 – standardowe leczenie (perspektywa płatnika publicznego). |
| Goldberg 2009 [22] | -GA, -INF β-1a (domięśniowo), -INF β-1a (podskórnio), -INF β-1b (podskórnio) | Chorzy z RRMS | CEA | USA/ USD/ kluczowych płatników (health care payers) | Bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, wizyty u lekarza, testy i diagnostyka, leczenie działań niepożądanych | 2 lata/ brak danych | Dwuletni koszt leczenia MS: - \$58,605 (GA); - \$58,986 (INF β--1a, domięśniowo); - \$59,449(INF β-1a, podskórnio); - \$61,241 (INF β--1b). Koszt uniknięcia nawrotu: - \$88,310 (GA); - \$141,721 (INF β--1a, domięśniowo); - \$80,589 (INF β-1a, podskórnio); |

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe kosztów | Horyzont czasowy / cykl modelu | Wyniki |
|---------------------|--|-----------------------------|----------------------|---|--|--------------------------------|---|
| | | | | | | | - \$87,061 (INF β--1b). |
| Jankovic 2009 [28] | -GA, -INF β-1a (domięśniowo), -INF β-1a (podskórnio), -INF β-1b | Chorzy z RRMS | CUA | Serbia/ dinar serbski (RSD)/ społeczna | Koszty leków, koszty straconej produktywności | 40 lat/ 1 miesiąc | Koszt uzyskania QALY w milionach RSD w porównaniu do leczenia objawowego: - 1 240 (GA); -4 527 (INF β--1a, domięśniowo); -4 520 (INF β--1a, podskórnio); -4 022 (INF β--1b). |
| Tappenden 2009 [68] | -GA 20 mg, -INF β-1a 6 MIU (podawany przez lekarza), -INF β-1a 6 MIU (podawany samodzielnie), -INF β-1a 22 mcg, -INF β-1a 44 mcg, -INF β-1b 8 MIU | Pacjenci z MS (RRMS i SPMS) | CUA | USA/ USD/ kluczowych płatników (health care payers) | Koszty leków, koszty związane z leczeniem nawrotów i poszczególnych stanów, hospitalizacji, wizyt u specjalistów | 50 lat/ 1 rok | Koszt uzyskania QALY w porównaniu do leczenia objawowego: -\$111,138 - INF β-1a 6 MIU (podawany przez lekarza), -\$103,762 - INF β-1a 6 MIU (podawany samodzielnie), -\$189,174 -INF β-1a 22 mcg -\$128,728 - INF β-1a 44 mcg -\$158,466 - INF β-1b 8 MIU (RRMS) -\$309,173 -GA 20 mg -\$312,344 -INF β-1b 8 MIU (RRMS i SPMS). Koszt uzyskania QALY w porównaniu do leczenia objawowego (zaprzestanie leczenia gdy EDSS wyniesie 7.0): -\$66,082 - INF β-1a 6 MIU (podawany przez lekarza), -\$60,052 - INF β 1a 6 MIU (podawany samodzielnie), -\$120,688 -INF β -1a 22 mcg -\$79,002 - INF β-1a 44 mcg -\$97,382 - INF β-1b 8 MIU (RRMS) -\$202,648 -GA 20 mg -\$122,202 -INF β-1b 8 MIU (RRMS i SPMS). |
| Nuijten 2010 [45] | -GA 20 mg, -INF β-1a 30 mcg, -INF β-1a 44 mcg -INF β-1b 8 MIU, w porównaniu z brakiem leczenia | Pacjenci z RRMS | CUA | Niemcy/ euro/ społeczna | Koszty medyczne, niemedyczne (przystosowanie mieszkania, transport, opieka), koszty pośrednie (utracona produktywność) | 4 lata/ 1 rok | 4 letnie koszty leczenia na jednego pacjenta: -€48 193 – brak leczenia, -€113 114 - INF β-1a 30 mcg, -€104 821 – GA, -€113 814- INF β-1b, -€117,091 - INF β-1a 44 mcg. Koszt uniknięcia nawrotu w porównaniu z brakiem leczenia: -€133 770 - INF β -1a 30 µg, -€71 416 – GA, -€54 475- INF β -1b, -€51 250 - INF β -1a 44 mcg. |

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe kosztów | Horyzont czasowy / cykl modelu | Wyniki |
|------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------|--|--------------------------------|--|
| Becker 2011 [4] | - GA, -INF β-1a IM -INF β-1a SC -INF β-1b | Pacjenci z RRMS | CEA | USA/ USD / płatnika publicznego | Koszty bezpośrednie | 2 lata/ brak | Koszt uniknięcia nawrotu: - \$87,767 (GA); - \$77,980 (INF β-1a, domięśniowo); - \$80,121 (INF β-1a, podskórnie); - \$86,572 (INF β-1b). |
| Noyes 2011 [44] | GA, -INF β-1a (domięśniowo), -INF β-1a (podskórnie), -INF β-1b w porównaniu z leczeniem objawowym | Pacjenci z RRMS | CUA | USA/ USD/ społeczna | Koszty medyczne, koszty pośrednie (utracona produktywność) | 10 lat /1 rok | Koszt uzyskania QALY w porównaniu z podstawową opieką bez leczenia immunomodulującego: \$901 319/QALY - INF β-1a IM \$2,178,555/QALY - GA, \$1,123,162/QALY - INF β-1b, \$1,487,306 - INF β-1a S.C. |
| Sanchez-de la Rosa 2012 [61] | Leczenie RRMS -IM INF β-1-a -S.C. INF β-1-a, -S.C. INF β-1-b, -GA (Copaxone®) | Pacjenci z SM (RRMS) | CUA | Hiszpania/ euro(€)/ społeczna | Koszty bezpośrednie i pośrednie | 10 lat | Wyniki analizy - IM INF β-1-a vs S.C. INF β-1-a: IM INF β-1-a terapia dominująca - IM INF β-1-a vs S.C. INF β-1-b: IM INF β-1-a terapia dominująca - IM INF β-1-a vs GA: ICER=€117,914/QALY |

Tabela 58.
Charakterystyka przeglądów systematycznych

| Publikacja | Interwencja | Populacja | Technika analityczna | Wyniki |
|------------------------|--|---------------|--|--|
| Flachenecker 2004 [17] | -interferony, -octan glatirameru, -mitoksantron. | Pacjenci z MS | Przegląd analiz koszty-użyteczność i kosztów choroby (<i>cost-of-illness, COI</i>) opublikowanych w przeciągu lat 2000-2002. | Analizy koszty – użyteczność zidentyfikowane w przeglądzie: a) dotyczące GA - Chilcott 2003 [14], - Rubio-Terrés 2003 [58], b) pozostałe: - Kobelt 2002 dotyczące interferonów we wtórnie postępującym MS - Nuijten 2002 porównujące interferony z brakiem leczenia, - Touchette 2003 porównujące interferony oraz mitoksantron. Wyniki analiz koszty-użyteczność – roczny koszt /QALY: - Betaferon®: €28 432-\$338 738, |

| Publikacja | Interwencja | Populacja | Technika analityczna | Wyniki |
|---------------------------|--|---------------|---|--|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> - Rebif®: €86 398-€101 267, - Avonex®: €69 836-€76 664, - glatiramer: €54 083-€162 186, - mitoksantron: \$58 272, z perspektywy społecznej – terapia dominująca. Analizy kosztów choroby zidentyfikowane w przeglądzie: <i>Henriksson 2001, Kobelt 2000, Kobelt 2002</i> . Średni roczny koszt choroby na pacjenta (wszystkie wyniki zostały przeliczone na euro w dniu 1.06.2001): -Niemcy: €33 438, -Szwecja: €53 246, -UK: €27 769. |
| <i>Phillips 2004</i> [51] | -interferony, -octan glatirameru. | Pacjenci z MS | Przegląd analiz koszty-efektywność w bazie Medline z lat 2000-2002. | Analizy koszty – użyteczność zidentyfikowane w przeglądzie: a) dotyczące GA - <i>Chilcott 2003</i> [14], - <i>Bose 2000</i> [7] b) pozostałe dotyczące interferonów w leczeniu RRMS lub/i SPMS: <i>Brown 2000, Forbes 1999, Kendrick 2001, Kobelt 2003, McNamee 1999, Nuijten 2002, Parkin 1998, Parkin 2000, Phillips 2001</i> . Wyniki analiz koszty-użyteczność – roczny koszt /QALY: - GA €36 429-\$181 009, - INF β-1a - €43 606 - €70 161, - INF β-1b - €13 065 - €1 899 642. |
| <i>Johnson 2009</i> [29] | octan glatiramer | Pacjenci z MS | Przegląd (niesystematyczny) badań klinicznych oraz analiz ekonomicznych dotyczących octanu glatirameru | Analizy ekonomiczne zidentyfikowane w przeglądzie: - <i>Castelli – Haley 2008</i> , - <i>Ollendorf 2002</i> [49], - <i>Prescott 2007</i> [53], - <i>Castelli – Haley 2008</i> , - <i>Castelli – Haley 2008</i> , - <i>Prosser 2004</i> [54], - <i>Chilcott 2003</i> [14], - <i>Bell 2007</i> [5], - <i>Graham 2007</i> [24]. |
| <i>Sharac 2010</i> [62] | -IFN- β-1a, -IFN β-1b, -GA, -natalizumab, -mitoksantron -cyklofosamid | Pacjenci z MS | Przegląd analiz koszty-użyteczność i kosztów choroby (<i>cost-of-illness, COI</i>) opublikowanych w przeciągu lat 1990-20009 w bazach PsycInfo, MEDLINE, EMBASE, NHS EED. | Odnaleziono 19 analiz koszty – użyteczność, koszty – efektywność lub koszty konsekwencje, w tym dotyczące GA: - <i>Bose 2002</i> [7] - <i>Chilcott 2003</i> [14], - <i>Kobelt 2008</i> [31]. Zidentyfikowano 32 analizy kosztów choroby dla SM. Średni roczny koszt choroby na pacjenta \$6,603 – 77,938. |

Tabela 59.
Zidentyfikowane analizy kosztów dotyczących stwardnienia rozsianego

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe koszty | Wyniki |
|----------------------------|--|-----------------|---|--------------------------------|--|---|
| <i>Ollendorf 2002 [49]</i> | -INF β -1a -INF β -1b -GA. | Pacjenci z SM | Dane zebrane w okresie 01.1996-06.2001 od 8 457 pacjentów | USA/ USD/ płatników | Koszty leków związanych z SM oraz innych zażywanych przez pacjentów, opieki specjalistycznej, hospitalizacji | Koszty roczne leczenia MS dla trzech grup pacjentów (na 1 pacjenta): - leków immunomodulujących a) GA -\$6,740 b) INF β-1a -\$7,547 c) INF β-1a -\$7,547 -innych leków a) GA -\$516 b) INF β-1a -\$445 c) INF β-1a -\$435 -opieka ambulatoryjna a) GA -\$1,291 b) INF β-1a -\$1,202 c) INF β-1a -\$1,083 -hospitalizacje a) GA -\$975 b) INF β-1a -\$763 c) INF β-1a -\$1,019 -razem a) GA -\$9,522 b) INF β-1a -\$9,957 c) INF β-1a -\$10,185 |
| <i>Russo 2004 [59]</i> | Dane łączne dla różnych strategii leczenia MS (63% interferony, 3,8% GA) | Pacjenci z RRMS | Dane zebrane od 630 pacjentów (pierwszych 20 zgłaszających się do 18 wybranych szpitali od dnia 01.01.2000) | Włochy/ euro/płatnik publiczny | Koszty leków, diagnostyki, wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji | Średni koszt leczenia przez dwa lata pacjenta - € 17 576. Koszt leczenia na pacjenta: - EDSS <1 - €11 205, - EDSS 1,0-3,5 - €18 095, - EDSS 3,5-6,0 - €19 603 - EDSS >6 - €14 146. |
| <i>Orlewska 2005 [50]</i> | Dane łączne dla różnych strategii leczenia SM | Pacjenci z MS | Dane zebrane od 148 pacjentów leczonych przez neurologów w Warszawie, Białymstoku i Gdańsku w 03.2001 | Polska/ PLN/ społeczna | Koszty hospitalizacji i opieki specjalistycznej, rehabilitacji, diagnostyki, opieki domowej, transportu | Koszty leczenia MS na 1 pacjenta w okresie 5 miesięcy: a) pacjent z EDSS<3,5: - łączny koszt - 10 954 PLN, - koszty bezpośrednie - 4 069 PLN, - koszty pośrednie - 6 886 PLN, a) pacjent z EDSS4,0-6,0: - łączny koszt - 15 603 PLN, - koszty bezpośrednie - 5 399 PLN, - koszty pośrednie - 10 204 PLN, a) pacjent z EDSS>6,5: - łączny koszt - 18 464 PLN, - koszty bezpośrednie - 6 010 PLN, - koszty pośrednie - 12 454 PLN. |

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe koszty | Wyniki |
|---------------------------|--|--|---|---|--|---|
| <i>Kobelt 2006</i> [30] | Dane podane łącznie dla pacjentów, wśród których 59,5% zażywało interferony, 33,6% glatiramer. | Pacjenci z MS zarejestrowani w North American Committee on Multiple Sclerosis Patient Registry | Dane zebrane za pomocą ankiet od 1 909 pacjentów. Koszty dla 2004 roku. | USA/ USD/ płatników | Bezpośrednie medyczne (koszty leków, hospitalizacji, opieki ambulatoryjnej), opieka nieformalna, przystosowanie mieszkania, utracona produktywność | Roczne koszty leczenia SM na jednego pacjenta \$47,215,; a) koszty bezpośrednie: \$29,634: - hospitalizacje: \$1,245, - opieka ambulatoryjna: \$1,582, - testy laboratoryjne: \$18,628, - leki: \$16,050, - obsługa: \$822, - adaptacja mieszkania: \$1,885, - opieka nieformalna: \$4,614, a) koszty pośrednie: \$17,581. |
| <i>Prescott 2007</i> [53] | Dane podane łącznie dla pacjentów, wśród których 51,3% zażywało interferony, 20,2% GA | Pacjenci z MS zarejestrowani w PharMetrics Integrated Patient-centric Database GA | Dane zebrane od 10 099 pacjentów w 2004 roku. | USA/ USD/ płatników publicznych | Koszty bezpośrednie medyczne (leki, opieka ambulatoryjna, hospitalizacje). | Roczne koszty leczenia pacjenta z MS wyniosły \$12,879, w tym: -koszty leków związanych z MS - \$8,351, - opieka ambulatoryjna - \$3,380. |
| <i>Matschay 2008</i> [38] | INF β -1b (Betaferon) INF β -1a (Rebif) metyloprednizolon (MP) | Pacjenci z RRMS wybrani przez neurologa w szpitalu w Poznaniu | Analiza prospektywna 120 pacjentów w okresie 01.2004-12.2005 | Polska/ PLN/ płatnika publicznego i społecznego | Koszty leków, hospitalizacji, wizyt, transportu, utraconej produktywności | Grupa A – pacjenci leczeni interferonami i MP, Grupa B – leczeni MP. Dwuletnie koszty leczenia MS na 1 pacjenta: -łączne koszty: A 140 174,79 PLN B 60 342,69 PLN, w tym: -bezpośrednie koszty medyczne: A 80 849,46 PLN B 8 178,97 PLN, -bezpośrednie koszty niemedyczne: A 254,01 PLN B 240,92 PLN, -koszty pośrednie: A 59 071,32 PLN B 60 922,80 PLN. |
| <i>Asche 2010</i> [3] | Dane podane łącznie dla pacjentów zażywających interferony oraz glatiramer. | Pacjenci z MS, których dane znajdują się w bazie Medstat MarketScan Commercial Claims and Encounters | Analiza retrospektywna danych od 1 411 pacjentów z SM i 7 055 zdrowych osób w okresie 01.2004-12.2006 | USA/ USD/ płatników | Koszty leków na MS, hospitalizacji, opieki ambulatoryjnej, innych leków, badań diagnostycznych | Roczne koszty leczenia pacjenta z MS \$18,829, w tym m.in.: -opieka ambulatoryjna - \$4,110, - pogotowie ratunkowe - \$1,802, - badania radiologiczne - \$1,693, - leki na SM - \$4,436, - podanie leków na MS - \$137, - wizyty u specjalistów - \$849 - testy laboratoryjne - \$409. |

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe kosztów | Wyniki |
|----------------------------|--|--|--|--|---|--|
| Castelli – Haley 2010 [12] | -INF β-1a (Avonex), -GA (Copaxone) | Pacjenci z MS, których dane znajdują się w bazie i3 In Vision Data Mart | Analiza retrospektywna danych od 1 282 pacjentów w okresie 01.2002-06.2004 | USA/ USD/ płatników | Bezpośrednie koszty medyczne | Dwuletnie koszty leczenia MS dla pacjentów z populacji <i>intention-to-treat</i> : - INF β-1a - \$44,201 - GA - \$41,121. Dwuletnie koszty leczenia MS dla pacjentów z populacji <i>persistent use</i> : - INF β-1a - \$67,744 - GA - \$63,714 |
| Rajagopalan 2011 [55] | -INF β-1b (Betaferon) -INF β-1a (Rebif) -INF β-1a (Avonex) -GA (Copaxone) | Pacjenci z MS, których dane znajdują się w bazie Human Capital Management Services | Analiza retrospektywna danych od 153 pacjentów w okresie 01.2001-12.2008 | USA/ USD/ płatników | Bezpośrednie koszty medyczne i koszty pośrednie (nieobecność w pracy) | Koszty leczenia jednego pacjenta w okresie 6 miesięcy: a) przed rozpoczęciem leczenia DTM: -\$9,366 -INF β-1a, -\$10,650 -INF β-1b (Betaferon), -\$9,677 -GA, -\$14,017 -INF β-1a (Rebif). a) po rozpoczęciu leczenia DTM: -\$12,048 -INF β-1a, -\$13,101 -INF β-1b (Betaferon), -\$21,485 -GA, -\$23,345 -INF β-1a (Rebif). |
| Berto 2011 [6] | -INF β-1b IM -INF β-1a -INF β-1a SC -GA, -natalizumab, -inne leki, | Pacjenci z MS (RRMS, SPMS, PPMS, CIS), | Analiza kosztów na podstawie danych dotyczących leczenia 8322 pacjentów | Włochy / euro /płatnika publicznego | Bezpośrednie koszty medyczne | Średnie koszty przypadające na pacjenta: Koszty diagnozy: 1,236 euro; Koszty leków immunosupresyjnych: 10 444 euro; Koszty interferonu beta-1a IM: 9,501 euro Koszty interferonu beta-1b : 8,553; Koszty interferonu beta-1a SC: 11,255 euro Koszty GA: 8 174 euro; Koszty natalizumabu: 21 817 euro; Koszty pozostałych leków: 3 151 euro |
| Romero 2011 [57] | Dane podane łącznie dla pacjentów stosujących leczenie immunomodulujące | Pacjenci z MS | Analiza kosztów | Kolumbia / \$ COP oraz USD / społeczna | Koszty medyczne | Średni koszt leczenia pacjenta uwzględniono ze względu na stan pacjenta mierzony w skali EDSS. Najwyższe koszty uzyskano dla pacjentów w stanie EDSS 3-5,5 wynoszące średnio 50 581 216 \$ COP (US\$ 25 713), najniższe dla stanu EDSS 8-9,5 wynoszące średnio 20 738 845 \$COP (US\$ 10 543). Średnie koszty związane z okresem rzutów MS są stosunkowo niskie (2 433 182 \$COP (US\$ 1 237) w porównaniu z całościowymi |

| Publikacja | Interwencje | Populacja | Technika analityczna | Kraj/waluta/perspektywa | Składowe koszty | Wyniki |
|-------------------------------------|---|---|---|---|--|---|
| | | | | | | kosztami leczenia MS. |
| <i>Sánchez-De la Rosa 2011 [60]</i> | -interferony -GA, | Pacjenci z RRMS leczeni w ramach Narodowego Systemu Opieki Zdrowotnej w Hiszpanii | Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego w Hiszpanii (22 255 pacjentów z RRMS) | Hiszpania / euro / płatnika publicznego | Bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków, administracyjne, wizyt, opieki medycznej, badań diagnostycznych) | Łączne roczne koszty leczenia 22 255 pacjentów wyniosły 260 775 470 euro. Uwzględniając brak refundacji octanu glatirameru nastąpi wzrost wydatków o 3,23% (372 euro/pacjenta/rok). |
| <i>Tan 2011 [65]</i> | -INF β-1b IM -INF β-1a -INF β-1a SC -GA, | Pacjenci z MS | Analiza kosztów oraz wpływ przestrzegania zaleceń lekarskich (dawek leków immunomodulujących) na skuteczność leczenia | USA / USD / brak danych | Koszty medyczne, liczba hospitalizacji, liczba wizyt szpitalnych | Średnie roczne koszty medyczne w grupie pacjentów z poziomem MPR ≥ 80% wyniosły 3 380 \$ (95% CI: 3 046-3 750 \$), wobec 4 348\$ (95% CI: 3 828- 4 940 \$). |

10.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

Baza Medline przez Pubmed

Tabela 60.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 15.06.2012)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1 | glatiramer acetate | 1 192 |
| 2 | copolymer-1 | 891 |
| 3 | cop-1 | 1 173 |
| 4 | Copaxone | 929 |
| 5 | TV 5010 | 892 |
| 6 | TV5010 | 891 |
| 7 | TV-5010 | 892 |
| 8 | glatiramer | 865 |
| 9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 2 324 |
| 10 | Multiple Sclerosis | 52 893 |
| 11 | Disseminated Sclerosis | 53 097 |
| 12 | #10 OR #11 | 53 097 |
| 13 | Demyelinating Diseases | 71 392 |
| 14 | Myelitis, Transverse | 2 237 |
| 15 | Encephalomyelitis, Acute Disseminated | 1 824 |
| 16 | Optic Neuritis | 6 613 |
| 17 | #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 | 86 927 |
| 18 | (economic*) OR (economics) OR (economic) OR (cost) OR (costs) OR (costing) OR (cost*) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (pharmacoeconomic) OR (pharmacoeconomic*) OR (financ* fee*) OR (charge*) OR (price) OR (pric*) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (cost-consequence) OR (cost-minimisation) OR (ICER) OR (ICUR) OR (incremental) OR (budget) OR (budget*) OR (BIA) OR (CCA) OR (CMA) OR (CEA) OR (CUA) OR (CBA) OR (willingness-to-pay) OR (model) OR (model*) OR (decision tree) OR (prob-abilistic) OR (deterministic) OR (Markov) OR (simulation) OR (microsimulation) | 3 080 002 |
| 19 | #9 AND #17 AND #19 | 289 |
| 20 | Search #9 AND #17 AND #19 Filters: Other Animals | 104 |
| 21 | Search #19 NOT #20 | 185 |
| 22 | Search #19 NOT #20 Filters: English; French; German; Polish | 176 |

Biblioteka Cochrane

Tabela 61.
Strategia wyszukiwania w bibliotece Cochrane (wyszukiwanie zakończone 15.06.2012)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1 | (glatiramer acetate):ti,ab,kw | 128 |
| 2 | (copolymer-1):ti,ab,kw | 34 |
| 3 | (cop-1):ti,ab,kw | 9 |
| 4 | (Copaxone):ti,ab,kw | 40 |
| 5 | (TV 5010):ti,ab,kw | 0 |
| 6 | (TV5010):ti,ab,kw | 0 |
| 7 | (TV-5010):ti,ab,kw | 0 |
| 8 | (glatiramer):ti,ab,kw | 132 |
| 9 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) | 164 |
| 10 | (Multiple Sclerosis):ti,ab,kw | 2 851 |
| 11 | MeSH descriptor Multiple Sclerosis explode all trees | 1 521 |
| 12 | (Disseminated Sclerosis):ti,ab,kw | 5 |
| 13 | (Demyelinating Diseases):ti,ab,kw | 122 |
| 14 | (#10 OR #11 OR #12 OR #13) | 2 920 |
| 15 | (economic*) OR (economics) OR (economic) OR (cost) OR (costs) OR (costing) OR (cost*) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (pharmacoeconomic) OR (pharmacoeconomic*) OR (financ* fee*) OR (charge*) OR (price) OR (pric*) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-benefit) OR (cost-consequence) OR (cost-minimisation) OR (ICER) OR (ICUR) OR (incremental) OR (budget) OR (budget*) OR (BIA) OR (CCA) OR (CMA) OR (CEA) OR (CUA) OR (CBA) OR (willingness-to-pay) OR (model) OR (model*) OR (decision tree) OR (prob-abilistic) OR (deterministic) OR (Markov) OR (simulation) OR (microsimulation):ti,ab,kw | 74 247 |
| 16 | (#9 AND #14 AND #15) | 20 |
| 17 | (#9 AND #14 AND #15): Economic Evaluations | 5 |

Baza CRD

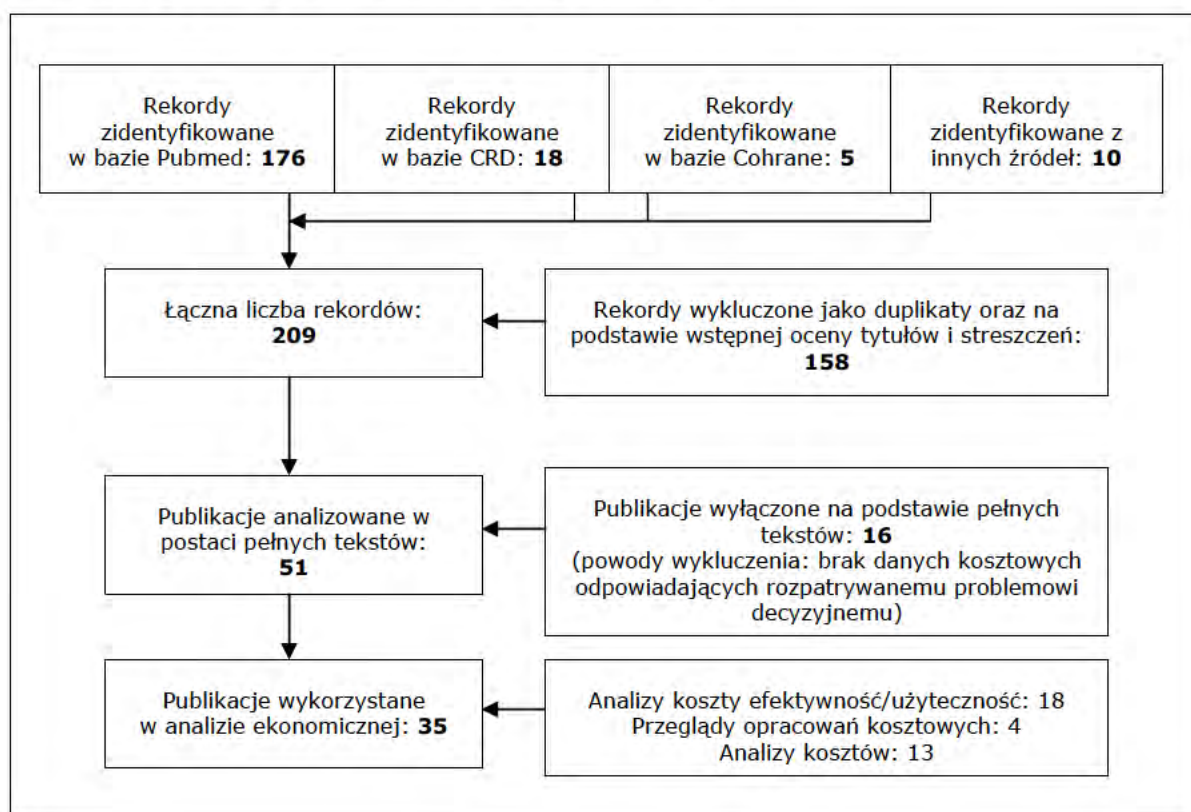
Tabela 62.
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 15.06.2012)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--------------------|---------------------|
| 1 | glatiramer acetate | 18 |
| 2 | copolymer-1 | 9 |
| 3 | cop-1 | 4 |
| 4 | Copaxone | 5 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 5 | TV 5010 | 0 |
| 6 | TV5010 | 0 |
| 7 | TV-5010 | 0 |
| 8 | glatiramer | 20 |
| 9 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 30 |

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Wykres 22.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych



10.3. Długookresowe badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo octanu glatirameru w leczeniu RRMS

Tabela 63.
Zidentyfikowane badania długoterminowe dotyczące octanu glatirameru w leczeniu RRMS

| Badanie | Interwencje | Populacja | Długość leczenia | Główne wyniki |
|-----------------------------|--------------------------|--|----------------------------------|--|
| <i>Sindic 2005</i> [63] | GA 20mg dziennie s.c. | Pacjenci z RRMS | średnio 5,8 roku | <p>Stan sprawności ruchowej oceniany w skali EDSS poprawił się u 26,3%, pozostał stabilny u 36,8% pacjentów. Tylko 10% pacjentów zrezygnowało z leczenia.</p> <p>Pośród 83% chorych nie odnotowano działań niepożądanych w czasie 6 msc przed końcem obserwacji. Pozostałe 17% chorych zgłaszało działania niepożądane charakterystyczne dla octanu glatirameru.</p> |
| <i>Ford 2006</i> [19] | GA 20mg dziennie s.c. | Pacjenci z RRMS | do 10 lat | <p>Odsetek nawrotów spadł do poziomu 1 nawrót/5 lat w porównaniu do częstotliwości 1,18 nawrotu/rok przed rozpoczęciem leczenia. Spadek sprawności chorego o 1 punkt EDSS nastąpił średnio po 8,8 lat. Średnia zmiana EDSS wyniosła 0,73 punktu.</p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi z powodu terapii GA były reakcje związane ze wstrzyknięciem leku.</p> |
| <i>Debouverie 2007</i> [16] | GA 20mg dziennie s.c. | Pacjenci z RRMS, którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania interferonów β | 3,5 – 8 lat | <p>Udało się zachować u pacjentów niski wskaźnik rzutów oraz niesprawności w skali EDSS. Po 5 latach leczenia progresję o co najmniej 1 punkt w skali EDSS zaobserwowano u 5,7% pacjentów.</p> <p>Działania niepożądane wystąpiły u 87,3% pacjentów i w znaczącej mierze (81,0%) były to reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Należy podkreślić, że wystąpienie działań niepożądanych, było powodem rezygnacji z badania bardzo rzadko (4,9%).</p> |
| <i>Miller 2008</i> [40] | GA 20mg dziennie s.c. | Pacjenci z RRMS | do 22 lat (średnio 12 lat) | <p>Wartość EDSS średnio wzrosła o 0,9 punktu w porównaniu do okresu przed rozpoczęciem leczenia. Odsetek pacjentów, u których ocena w skali EDSS była stabilna lub nastąpiła poprawa stanowił 57%.</p> <p>Ponad połowa pacjentów w trakcie leczenia doświadczyła reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, obrzęk, swędzenie).</p> |
| <i>Ford 2010</i> [18] | GA 20mg dziennie s.c. | Pacjenci z RRMS | do 15 lat (średnio 12 lat) | <p>Roczny współczynnik rzutów na zakończenie terapii zmalał z poziomu 1,12 do 0,25. U 57% pacjentów Stan sprawności ruchowej oceniany w skali EDSS pozostał stabilny. U 65% pacjentów nie rozwinęła się postać SPMS.</p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi z powodu terapii GA były reakcje związane ze wstrzyknięciem leku.</p> |

10.4. Strategie wyszukiwania użyteczności

Baza CRD

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 29.06.2012)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--------------------|---------------------|
| 1 | multiple sclerosis | 278 |
| 2 | utility | 4200 |
| 3 | QALY | 2486 |
| 4 | #2 OR #3 | 4447 |
| 5 | #1 AND #4 | 35 |

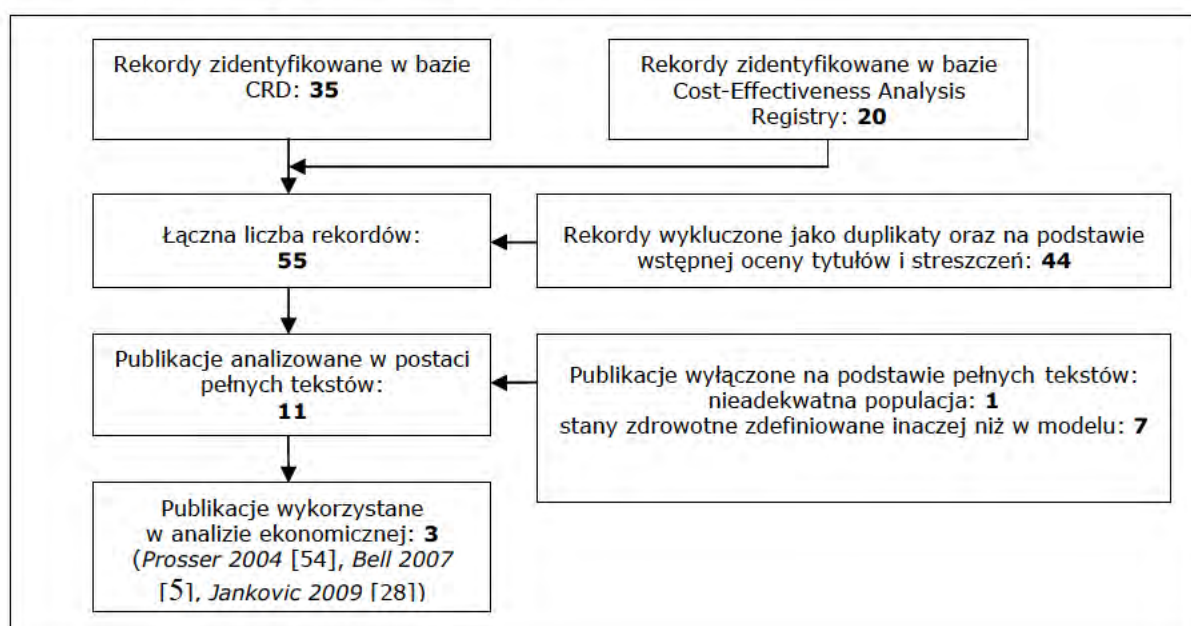
Baza Cost-Effectiveness Analysis Registry

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (wyszukiwanie zakończone 29.06.2012)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---------------------------------|---------------------|
| 1 | multiple sclerosis [weights] | 117 |
| | multiple sclerosis [publikacje] | 20 |

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Wykres 23.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności



11. SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Badanie REGARD – punkty końcowe..... | 19 |
| Tabela 2. Badanie BEYOND – punkty końcowe..... | 21 |
| Tabela 3. Badanie BECOME – punkty końcowe..... | 22 |
| Tabela 4. Zestawienie możliwych przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu Markowa | 24 |
| Tabela 5. Substancje stosowane w programie lekowym „Leczenie stwardnienia rozlanego” | 30 |
| Tabela 6. Koszty dawek dziennych substancji występujących w analizie..... | 31 |
| Tabela 7. Parametry funkcji kosztowej oszacowane w analizie AOTM 2007 [2] | 32 |
| Tabela 8. Średni koszt leczenia objawowego dla zakresów EDSS wyróżnionych w bieżącej analizie obliczony na podstawie danych z publikacji AOTM 2007 [2] | 32 |
| Tabela 9. Średnioroczne zmiany cen w latach 2006-2011 w Polsce..... | 33 |
| Tabela 10. Średni koszt leczenia objawowego przypadający na cykl modelu..... | 33 |
| Tabela 11. Koszt specjalistycznej porady ambulatoryjnej u neurologa | 34 |
| Tabela 12. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu..... | 34 |
| Tabela 13. Koszty jednostkowe utraconej produktywności – 1 dzień | 35 |
| Tabela 14. Koszty jednostkowe utraconej produktywności – 1 godzina | 35 |
| Tabela 15. Utracona produktywność w skali miesiąca w przeliczeniu na chorego. | 36 |
| Tabela 16. Roczne ryzyka wystąpienia rzutów w randomizowanych badaniach klinicznych | 37 |
| Tabela 17. Miesięczne prawdopodobieństwo progresji w modelu | 38 |
| Tabela 18. Liczba pacjentów rezygnujących z leczenia immunomodulującego z powodu wystąpienia działań niepożądanych..... | 39 |
| Tabela 19. Zestawienie parametrów modelu | 40 |
| Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania GA vs INF β-1a..... | 41 |
| Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania GA vs INF β-1b..... | 44 |
| Tabela 22. Wyniki analizy - GA vs INF β-1a | 47 |
| Tabela 23. Wyniki analizy - GA vs INF β-1b | 48 |
| Tabela 24. Parametry wykorzystane w analizie wrażliwości..... | 49 |
| Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - GA vs INF β-1a..... | 50 |
| Tabela 26. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - GA vs INF β-1b..... | 54 |
| Tabela 27. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych - GA vs INF β-1a..... | 59 |
| | 61 |
| | 62 |
| | 63 |
| Tabela 31. Użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu (na podstawie Prosser 2004) | 64 |
| Tabela 32. Wartości współczynników CER | 65 |
| Tabela 33. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – octan glatirameru vs interferon β-1a | 72 |
| Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – octan glatirameru vs interferon β-1b | 72 |

| | |
|---|------------|
| [Redacted] | |
| [Redacted] | 77 |
| [Redacted] | 77 |
| [Redacted] | 78 |
| [Redacted] | 79 |
| [Redacted] | 79 |
| [Redacted] | 80 |
| [Redacted] | 81 |
| [Redacted] | 82 |
| [Redacted] | 82 |
| [Redacted] | 82 |
| [Redacted] | 83 |
| [Redacted] | 83 |
| [Redacted] | 83 |
| [Redacted] | 84 |
| [Redacted] | 84 |
| [Redacted] | 85 |
| [Redacted] | 85 |
| [Redacted] | 87 |
| [Redacted] | 88 |
| [Redacted] | 90 |
| [Redacted] | 90 |
| [Redacted] | 93 |
| [Redacted] | 97 |
| Tabela 57. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania glatirameru w leczeniu RRMS | 99 |
| Tabela 58. Charakterystyka przeglądów systematycznych | 104 |
| Tabela 59. Zidentyfikowane analizy kosztów dotyczących stwardnienia rozlanego | 106 |
| Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 15.06.2012) | 110 |
| Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bibliotece Cochrane (wyszukiwanie zakończone 15.06.2012) | 111 |

| | |
|---|------------|
| Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 15.06.2012) | 111 |
| Tabela 63. Zidentyfikowane badania długoterminowe dotyczące octanu glatirameru w leczeniu RRMS | 113 |
| Tabela 64. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 29.06.2012) | 114 |
| Tabela 65. Strategia wyszukiwania w bazie Cost-Effectiveness Analysis Registry (wyszukiwanie zakończone 29.06.2012)..... | 114 |

12. SPIS WYKRESÓW

| | |
|---|-----|
| [Redacted] | 23 |
| Wykres 2. [Redacted] | 43 |
| Wykres 3. [Redacted] | 43 |
| Wykres 4. [Redacted] | 44 |
| Wykres 5. [Redacted] | 46 |
| Wykres 6. [Redacted] | 46 |
| Wykres 7. [Redacted] | 47 |
| Wykres 8. [Redacted] | 53 |
| Wykres 9. [Redacted] | 53 |
| [Redacted] | 54 |
| [Redacted] | 57 |
| [Redacted] | 57 |
| [Redacted] | 58 |
| [Redacted] | 60 |
| [Redacted] | 62 |
| [Redacted] | 86 |
| [Redacted] | 87 |
| [Redacted] | 88 |
| [Redacted] | 89 |
| [Redacted] | 93 |
| [Redacted] | 96 |
| Wykres 22. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych | 112 |
| Wykres 23. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności | 114 |

13. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych we współpracy z School of Health and Related Research – SchARR (Uniwersytet w Sheffield), Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce, Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia, Wersja 1.01, Warszawa, marzec 2007.
3. Asche CV, Singer ME, Jhaveri M, Chung H, Miller A. All-cause health care utilization and costs associated with newly diagnosed multiple sclerosis in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2010 Nov-Dec;16(9):703-12.
4. Becker RV., Dembek C., Effects of cohort selection on the results of cost-effectiveness analysis of disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis, *J Manag Care Pharm.* 2011 Jun;17(5):377-81.
5. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K, J Manag Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data, *Care Pharm* 2007, 13(3):245-61.
6. Berto P., Amato MP., Bellantonio P., i wsp., The direct cost of patients with multiple sclerosis: a survey from Italian MS centres. *Neurol Sci.* 2011 Apr 20.
7. Bose U, Ladkani D, Burrell A, Sharief M. Cost-effectiveness analysis of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (Structured abstract). *Journal of Medical Economics* 2001, vol 4, no 1-4, p. 207-219
8. Brex PA, Ciccarelli MD, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis, *N Engl J Med* 2002;346:158-64
9. 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.
10. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, Mattisi I, Favaretto A, Rinaldi F, Perini P, Gallo P. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Apr;18(4):418-24. Epub 2011 Jan 12.
11. Carra A, Onaha P, Luetic G, i wsp. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina, *European Journal of Neurology* 2008, 15: 386–393.
12. Castelli-Haley J, Oleen-Burkey MA, Lage MJ, Johnson K. Glatiramer acetate and interferon beta-1a for intramuscular administration: a study of outcomes among multiple sclerosis intent-to-treat and persistent-use cohorts. *J Med Econ.* 2010;13(3):464-71.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Copaxone®.
14. Chillcot J, McCabe C, Tappenden P, O’Hagen A, Cooper NJ, Abrams K, Claxton K, Miller DH, Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis, Cost Effectiveness of Multiple Sclerosis Therapies Study Group, *BMJ* 2003;326(7388):522.
15. Czarnecka I. (red. wydania polskiego), Dzieci też mają SM. Poradnik dla rodziców dzieci chorych na stwardnienie rozlane, Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozlanego, Warszawa 2009.
16. Debouverie, M., Moreau, T., Lebrun, C., Heinzlef, O., Brudon, F., and Msihid, J. A longitudinal observational study of a cohort of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. *Eur J Neurol.* 2007 Nov;14(11), 1266-1274.
17. Flachenecker P, Rieckmann P, Health outcomes in multiple sclerosis, *Current Opinion in Neurology* 2004, 17:257-261.
18. Ford, C., Goodman, A. D., Johnson, K., Kachuck, N., Lindsey, J. W., Lisak, R., Luzzio, C., Myers, L., Panitch, H., Preiningerova, J., Pruitt, A., Rose, J., Rus, H., and Wolinsky, J. Continuous long-term

- immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler.* 2010 Mar;16(3), 342-350.
19. Ford, C. C., Johnson, K. P., Lisak, R. P., Panitch, H. S., Shifronis, G., and Wolinsky, J. S. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2006 Jun;12(3), 309-320.
 20. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(7):617-27 (structured abstract).
 21. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P et al. 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.
 22. Goldberg LD, Edwards NC, Fincher C, Doan QV, Al-Sabbagh A, Meletiche DM, Comparing the cost-effectiveness of disease-modifying drugs for the first-line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis, *J Manag Care Pharm.* 2009 Sep;15(7):543-55.
 23. Gorman M, Healy B, Polgar-Turcsanyi M, Chitinis T, Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis, *Ach Neurol.* 2009; 66(1): 54-59.
 24. Graham JB, Earnshaw SR, Castelli Haley J, Oleen-Burkey M, Johnson KP, Cost-effectiveness of Glatiramer Acetate and Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the Presence of Long-Term Clinical Evidence, Poster presented at: ISPOR 10th Annual European Congress October 20-23, 2007 Dublin, Ireland.
 25. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2010, 2011-07-26, [http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm].
 26. Główny Urząd Statystyczny, Zharmonizowane wskaźniki cen konsumpcyjnych (HICP), Data publikacji: 2012-01-17, http://www.stat.gov.pl/gus/5840_5582_PLK_HTML.htm.
 27. Główny Urząd Statystyczny: Kwartalna informacja o rynku pracy w I kwartale 2012 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PW_kwartalna_inf_o_ryнку_pracy_1kw_2012.pdf.
 28. Janković SM, Kostić M, Radosavljević M, Tesić D, Stefanović-Stoimenov N, Stevanović I, Raković S, Aleksić J, Folić M, Aleksić A, Mihajlović I, Biorac N, Borlja J, Vucković R. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on data a Balkan country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl.* 2009 Jul;66(7):556-62.
 29. Johnson K, Due D. Benefits of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Jun;9(3):205-14.
 30. Kobelt G, Berg J, Atherley D, Hadjimichael O, Jönsson B, Costs and Quality of Life in Multiple Sclerosis – A Cross-Sectional Study in the USA. *Neurology.* 2006 Jun 13;66(11):1696-702.
 31. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jonsson B, Stawiarz L, Hillert J, Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Mult Scler.* 2008 Jun;14(5):679-90.
 32. Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 11 maja 2012 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w pierwszym kwartale 2012 r., http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12913_PLK_HTML.htm.
 33. Kornek B, Bernert G, Balassy C et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2003 Jun;34(3):120-6.
 34. Kotulska K, Kmiec T, Chmielewski D, Józwiak S, Stwardnienie rozsiane u dzieci. Część 2: Diagnostyka, różnicowanie, leczenie, Standardy Medyczne 2010, tom 7 (2); <http://www.standardy.pl/pediatrics/2010/2/stwardnienie-rozsiane-u-dzieci-czesc-2-diagnostyka-> (ostatni dostęp 26.09.2011).
 35. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R. i wsp. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 5: 443–452.
 36. Łobińska A, Stelmasiak Z, Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozlanego w populacji miasta Lublina, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004; 38, 5: 361–366.

37. ██████████, Analiza efektywności klinicznej octanu glatirameru w porównaniu z interferonem β -1a i 1b u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozlanego, Instytut Arcana, Kraków 2010.
38. 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.
39. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11.
40. Miller, A., Spada, V., Beerkircher, D., and Kreitman, R. R. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 May;14(4), 494-499.
41. Ministerstwo Zdrowia, Rzecznik Prasowy, Informacja Prasowa. Nowe programy leczenia stwardnienia rozlanego, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=017191>.
42. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [stan na dzień 25.01.2012].
43. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009, Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ, http://www.farmakoekonomika.pl/cms/images/stories/files/programy_terapeutyczne_2009.pdf.
44. Noyes K, Bajorska A, Chappel A, i wsp., Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based study, *Neurology*, 2011 Jul 26;77(4):355-63. Epub 2011 Jul 20.
45. Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clin Ther.* 2010 Apr;32(4):717-28.
46. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Załącznik B.29. *Leczenie stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)*, Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Poz. 19, Warszawa, dnia 25 kwietnia 2012 r.
47. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009, M.P. Nr 99, poz. 1003, http://www.stat.gov.pl/gus/5840_12117_PLK_HTML.htm.
48. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Boateng F, Filippov V, Groth M, Knappertz V, Kraus C, Sandbrink R, Pohl C, Bogumil T; BEYOND Study Group 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009 Oct;8(10):889-97. Epub 2009 Sep 2.
49. Ollendorf DA, Jilinskaia E, Oleen-Burkey M. Clinical and economic impact of glatiramer acetate versus beta interferon therapy among patients with multiple sclerosis in a managed care population. *J Manag Care Pharm.* 2002 Nov-Dec;8(6):469-76.
50. Orlewska E., Mierzejewski P, Zaborski J, i wsp, A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease, *European Journal of Neurology* 2005, 12:31-39.
51. Phillips CJ. The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment. *CNS Drugs.* 2004;18(9):561-74.
52. Pohl D., Waubant E., Banwell B. et al.: Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68(16 suppl.2): S54-S65.
53. Prescott JD, Factor S, Pill M, Levi GW. Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm.* 2007 Jan-Feb;13(1):44-52.
54. 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 Health.* 2004 Sep-Oct;7(5):554-68.

55. Rajagopalan K, Brook RA, Beren IA, Kleinman NL. Comparing costs and absences for multiple sclerosis among US employees: pre- and post-treatment initiation. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):179-88. Epub 2010 Dec 7.
56. Rebif, Charakterystyka produktu leczniczego.
57. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A, Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Value Health.* 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S48-50.
58. Rubio-Terrés C, Aristequi Ruiz I, Medina Redondo F, Izquierdo Ayuso G, Cost-utility analysis of multiple sclerosis treatment with glatiramer acetate of interferon beta in Spain, *Farmacia Hospitalaria* 2003;27(3):159-165
59. Russo P, Capone A, Paolillo A, Macchia F, Ranzato F, Costantino G, Esposti LD, Caprino L. Cost-analysis of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy after the introduction of new disease-modifying agents. *Clin Drug Investig.* 2004;24(7):409-20.
60. Sánchez-De la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Budget impact analysis of the first-line treatment of relapsing remitting multiple sclerosis in Spain *Rev Neurol.* 2011 Aug 1;53(3):129-38.
61. Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R., Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients., *J Med Econ.* 2012 Jan 27.
62. Sharac J, McCrone P, Sabes-Figuera R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis. *Drugs.* 2010 Sep 10;70(13).
63. Sindic, C. J., Seelldrayers, P., Vande, Gaer L., De, Smet E., Nagels, G., De Deyn, P. P., Medaer, R., Guillaume, D., D'Hooghe, M. B., Deville, M. C., Decoo, D., Sadzot, B., Van, Landegem W., Strauven, T., Pepin, J., Merckx, H., Caekebeke, J., and van der Tool, M. A. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. *Acta Neurol Belg.* 2005 Jun;105(2), 81-85.
64. Strona internetowa Polskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozlanego, <http://www.ptsr.org.pl/pl/?poz=Top/A/50>.
65. Tan H, Cai Q, Agarwal S, Stephenson JJ, Kamat S, Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis, *Adv Ther.* 2011, Jan;28(1):51-61. Epub 2010 Dec 6.
66. Tappenden P, Chilcott J, O'Hagan A, McCabe C et al. Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis: Final Report to the National Institute for Clinical Excellence. 2001.
67. Tappenden P, McCabe C, Simpson E, Chilcott J, Nixon R, Madan J, The clinical effectiveness and cost-effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in the management of relapsing/remitting and secondary-progressive multiple sclerosis, <http://www.cms.hhs.gov/reports/downloads/Tappenden.pdf>
68. Tappenden P, McCabe C, Chilcott J, Simpson E, Nixon R, Madan J, Fisk JD, Brown M. Cost-Effectiveness of Disease-Modifying Therapies in the Management of Multiple Sclerosis for the Medicare Population. *Value Health.* 2009 Jan 9.
69. 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.
70. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, *Dz.U.* 2011 Nr 122 Poz. 696.
71. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, <http://www.whocc.no/atcddd/> [stan na 04.2011]
72. Wilczek A., Stwardnienie rozlane u dzieci: objawy kliniczne, diagnostyka, różnicowanie i leczenie *Neurologia Dziecięca*, 2010 Nr 37 Vol. 19: 75-82.
73. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB et al. 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.