

MAHTA



IGNORANTIA NOCET

Aubagio[®] (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie roziane o przebiegu rzutowo-remisyjnym (RRMS)

ANALIZA EKONOMICZNA
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla
Genzyme Therapeutics Limited

Warszawa, 2 marca 2015

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

W dniu 2 marca 2015 roku analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie MZ-PLR-4610-851(4)/MKR/14. Pierwotnie analiza została zakończona 15 września 2014 roku.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Genzyme Therapeutics Limited, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	11
2. Strategia analityczna	12
3. Perspektywa	12
4. Horyzont czasowy	13
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	14
5.1. Skuteczność kliniczna	14
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	14
5.3. Jakość życia.....	15
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej	15
5.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	16
5.3.3. Publikacje oceniające jakość życia wykorzystane w analizie	17
6. Technika analityczna.....	19
7. Analiza kosztów.....	20
7.1. Koszt leku	21
7.1.1. Teryflunomid (Aubagio®)	21
7.1.2. Interferon beta-1a (Rebif®)	21
7.1.3. Leki wykorzystywane w premedykacji	22

7.2. Koszty diagnostyki i monitorowania.....	22
7.3. Koszty leczenia rzutu choroby.....	23
7.4. Koszty leczenia objawowego.....	26
7.5. Koszty pośrednie.....	29
8. Modelowanie.....	30
8.1. Struktura modelu.....	31
8.2. Przeżycie	35
8.3. Niepełnosprawność w skali EDSS.....	36
8.4. Roczna częstość rzutów.....	41
8.5. Jakość życia.....	43
8.5.1. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia	44
8.5.2. Wpływ występowania rzutów choroby na jakość życia	47
8.5.3. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia w perspektywie społecznej.....	48
8.5.4. Wpływ drogi podania leku na jakość życia.....	50
8.6. Dyskontowanie.....	51
8.7. Założenia i dane wejściowe.....	51
8.8. Walidacja modelu.....	60
9. Wyniki analizy.....	61
9.1. Analiza kosztów konsekwencji	61
9.2. Analiza kosztów-użyteczności.....	62
10. Analiza wrażliwości	63

10.1. ICUR bądź charakter teryflunomidu względem komparatora i wartości inkrementalne	64
10.2. Koszty i efekty zdrowotne.....	75
11. Analiza progowa.....	86
12. Ograniczenia i założenia	99
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	103
14. Dyskusja	104
15. Załączniki	107
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	107
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	107
15.1.2. Strategia wyszukiwania	108
15.1.3. Selekcja badań.....	108
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	109
15.1.5. Metodyka i wyniki włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	110
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	115
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	115
15.2.2. Strategia wyszukiwania	115
15.2.3. Selekcja badań.....	116
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	117

15.2.5. Metodyka i wyniki włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	118
15.3. Oszacowanie wartości współczynnika CUR dla technologii ocenianej i technologii opcjonalnej.....	119
15.4. Wartości wskaźnika CPI dla lat 2002 – 2013.....	132
15.5. Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających prednizon i metyloprednizolon	133
16. Spis tabel	134
17. Spis rysunków	139
18. Bibliografia.....	141

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	ang. <i>annual relapse rate</i> - roczna częstość rzutów choroby
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> - analiza kosztów-konsekwencji
CH	cena hurtowa
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CPI	ang. <i>consumer price index</i> – wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i> – rozszerzona skala niewydolności ruchowej
FIS	ang. <i>fatigue impact scale</i> – skala oddziaływania zmęczenia
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	interferon beta-1a podawany w iniekcji podskórnej
GUS	Główny Urząd Statystyczny
N	liczba chorych
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.	perspektywa
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym
TER	teryflunomid
TSQM	ang. <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> – kwestionariusz służący do oceny satysfakcji z leczenia
TTO	ang. <i>time trade-off</i> – metoda handlowania czasem
UCZ	urzędowa cena zbytu

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce teryflunomidu (Aubagio®) w terapii dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane. Aubagio® będzie lekiem finansowanym w *Wykazie refundowanych leków* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

METODYKA

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

W analizie dokonano porównania terapii teryflunomidem z obecnie dostępną (refundowaną) terapią interferonem beta-1a (Rebif®) tj. z komparatorem, wybranym 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, dalej zwana *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*.

Z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) lub określono charakter dominujący bądź zdominowany dla ocenianej technologii względem komparatora. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTM*) dodatkowo opracowano analizę kosztów-konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz

wyników przeglądów wykonanych w ramach niniejszej analizy dotyczących np. jakości życia chorych w rozpatrywanej populacji docelowej.

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

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

Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

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

WYNIKI

[Redacted content]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie teryflunomidu zamiast interferonu beta-1a pozwala na prowadzenie terapii o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie, ale z mniej uciążliwą drogą podania – teryflunomid podawany jest w tabletkach, a interferon beta-1a w iniekcjach podskórnych. W analizie przyjęto, że iniekcje podskórne wpływają na obniżenie jakości życia (a podawanie tabletek nie wpływa).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powyższe fakty świadczą o tym, że finansowanie terapii teryflunomidem w ramach *Programu lekowego* jest zasadne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce terapii teryflunomidem (Aubagio[®]) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Wnioskowane będzie włączenie terapii teryflunomidem w obecnie istniejący Program lekowy - Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)¹ – w ramach, którego obecnie finansowane jest leczenie m.in. interferonem beta-1a. Aubagio[®] będzie lekiem finansowanym w Wykazie refundowanych leków regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

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

Populacja:

- ⊗ dorośli chorzy na stwardnienie rozsiane, w I linii leczenia.

Interwencja:

- ⊗ teryflunomid (TER).

Komparator:

- ⊗ interferon beta-1a podawany w iniekcji podskórnej (IFN).

Wyniki:

- ⊗ czynniki mające bezpośredni wpływ na jakość życia w tym efekty zdrowotne:
 - ⊗ stopień niepełnosprawności w skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale* – rozszerzona skala niewydolności ruchowej);
 - ⊗ roczna częstość rzutów choroby ARR (ang. *annual relapse rate* - roczna częstość rzutów choroby);
 - ⊗ droga podania – doustna (teryflunomid - Aubagio[®]) lub wstrzyknięcie podskórne (interferon beta-1a – Rebif[®]).

¹ Zwanego dalej Programem lekowym

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [12]. W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki badań, odnalezionych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii teryflunomidem oraz interferonem beta-1a. Wyniki tych badań posłużyły do wykonania analizy ekonomicznej.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii teryflunomidem oraz interferonem beta-1a.

Ocenę opłacalności terapii teryflunomidem w porównaniu z interferonem beta-1a wykonano w populacji dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane, w warunkach polskich. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: stopień niepełnosprawności w skali EDSS oraz roczną częstość rzutów choroby, uwzględniono również różnice jakie mogą wystąpić w jakości życia chorych w związku z różnymi drogami podania porównywanych leków. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [12] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

3. Perspektywa

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

- ⊗ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – zwanej dalej perspektywą płatnika publicznego (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [52]),
- ⊗ z perspektywy wspólnej – obejmującej perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę świadczeniobiorcy, czyli pacjenta [47].

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

- ⊗ z perspektywy społecznej.

4. Horyzont czasowy

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

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

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* analizowano szereg punktów końcowych w trakcie terapii interferonem beta-1a jak i po zakończeniu tej terapii. Wśród tych punktów szczególną uwagę należy poświęcić dwóm z nich:

- stopień niepełnosprawności w skali EDSS;
- roczna częstość rzutów (ARR);

Te dwa punkty zostały wykorzystane do modelowania, gdyż zgodnie z informacjami pozyskanymi w trakcie prac nad niniejszą analizą – spośród wszystkich ocenianych punktów końcowych tylko te można powiązać z wyrażoną w użytecznej formie jakością życia chorych (i ich opiekunów).

Dla pozostałych punktów końcowych nie odnaleziono związku określającego ich wpływ na jakość życia, bądź punkty te miały związek z jakością życia przedstawioną w formie nieprzydatnej w obliczeniach wartości QALY.

Należy jednak zauważyć, że odnaleziono badanie mówiące o obniżeniu jakości życia chorych w przypadku kiedy podaje się im lek drogą iniekcji z określoną częstością. Podanie poprzez iniekcję dotyczy stosowania interferonu beta-1a, fakt ten został uwzględniony w analizie.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* wykazała brak różnic w występowaniu ciężkich działań niepożądanych oraz zdecydowanej większości punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo.

Istotnie statystycznie różnice wystąpiły jedynie w przypadku punktów końcowych będących surogatami bądź w przypadku zdarzeń w stopniu innym niż ciężki, takich jak: spadek liczby limfocytów (rzadsze w grupie leczonej teryflunomidem); zaburzenia układu nerwowego ogółem (zaburzenia występowały rzadziej w grupie leczonej teryflunomidem); biegunka (częstsza w grupie leczonej teryflunomidem, nasilenie w większości łagodne); zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem oraz przerzedzenie włosów (częstsze w grupie leczonej

teryflunomidem); zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem (częstsze w grupie leczonej teryflunomidem); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, objawy grypopodobne (rzadsze w grupie leczonej teryflunomidem), wyniki badań diagnostycznych. Szczegóły zostały przedstawione w *Analizie klinicznej*.

Należy podkreślić, że celem monitorowania stanu zdrowia chorych prowadzonego w ramach *Programu lekowego* jest m.in. wczesne wykrycie działań niepożądanych, co w praktyce może ograniczyć ich występowanie w postaci ciężkiej.

Należy więc przyjąć, że koszty leczenia działań niepożądanych u chorych leczonych porównywanymi terapiami są porównywalne i raczej stosunkowo niewielkie.

Z przedstawionych wyżej powodów nie modelowano występowania działań niepożądanych i wyodrębnionych kosztów z nimi związanych – modelowano jedynie koszty leczenia objawowego, przyjmując że obejmują one również niewielkie koszty leczenia ewentualnych działań niepożądanych (rozdział 7.4).

5.3. Jakość życia

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

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia odnaleziono 20 publikacji łączących jakości życia ze stanem zdrowia chorych. W 18 z tych publikacji odnaleziono zależność jakości życia chorych od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (w tym w 12 publikacjach przedstawiono dodatkowo informacje o obniżaniu jakości życia w przypadku wystąpienia rzutu choroby). W jednej z odnalezionych publikacji wskazano zależność jakości życia opiekunów od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. W jednej publikacji wskazano wpływ podawania leku poprzez iniekcję na obniżenie jakości życia chorych.

Metodykę i wyniki przedstawione w odnalezionych badaniach przedstawiono w rozdziale 15.1.5.

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

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których byłaby przedstawiona ocena jakości życia chorych w formie użytecznej na potrzeby niniejszej analizy (np. ocena jakości życia za pomocą metody EQ-5D², TTO³).

Warte odnotowania są jednak wnioski wypływające z badania *Vermersch 2013* [54], w którym oceniano jakość życia z wykorzystaniem skali FIS (ang. *fatigue impact scale* – skala oddziaływania zmęczenia) oraz TSQM (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* – kwestionariusz służący do oceny satysfakcji z leczenia).

W przypadku oceny jakości życia z wykorzystaniem skali FIS, wynik w grupie leczonej teryflunomidem był niższy – co oznacza mniejsze zmęczenie – ale różnica między wynikiem w grupie leczonej interferonem beta-1a nie była istotna statystycznie.

W przypadku oceny jakości życia z wykorzystaniem skali TSQM, wynik w grupie leczonej teryflunomidem był wyższy we wszystkich czterech ocenianych aspektach: efektywność, zdarzenia niepożądane, wygoda stosowania, zadowolenie ogólne — ale różnica między wynikiem w grupie leczonej interferonem beta-1a była istotna statystycznie tylko w dwóch przypadkach: zdarzenia niepożądane oraz wygoda stosowania.

Szczególnego podkreślenia wymaga wynik pokazujący wyższą jakość życia związaną z wygodą stosowania w przypadku terapii teryflunomidem. Potwierdza to słuszność włączenia do oceny jakości życia badania wiążącego podawanie chorym leków poprzez iniekcje z obniżeniem jakości życia.

Mapowanie wyników w skali TSQM (oraz FIS) na postać użyteczną dla celów określenia wartości QALY wiązałyby się z ograniczeniami związanymi z samą metodą i jej dokładnością, dlatego zdecydowanie lepszym podejściem jest wykorzystanie danych z publikacji bezpośrednio łączących skuteczność i drogę podania z jakością życia użyteczną w modelu, tak też zrobiono w niniejszej analizie.

² ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach

³ ang. *Time Trade-Off* – metoda handlowania czasem

5.3.3. Publikacje oceniające jakość życia wykorzystane w analizie

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

W modelu, jako wartości parametrów, wykorzystano wartości średnie stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i ARR, gdyż uznano, że wykonany w oparciu o te dane model będzie cechował się maksymalną prostotą oraz będzie zgodny z charakterystyką populacji docelowej.

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

W literaturze dostępnych jest wiele metod oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozsiane. Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [29]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

6. Technika analityczna

Z uwagi na odnalezienie badań w sposób bezpośredni porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii teryflunomidem z terapią interferonem beta-1a, w tym efektów terapii i związanych z nią niedogodności wpływających na jakość życia chorych (i ich otoczenia – w perspektywie społecznej) – możliwe było wyrażenie efektów zdrowotnych porównywanych terapii w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość). W związku z powyższym możliwe było wykonanie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach tej analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), mówiący o koszcie uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu lub określono charakter teryflunomidu względem komparatora – dominujący bądź zdominowany. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) - zwanej dalej *Ustawą o refundacji* [53] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [47].

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

7. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono istotne koszty, związane ze zużyciem zasobów będących następstwem zastosowania terapii teryflunomidem bądź interferonem beta-1a. Uwzględniono, występujące w zależności od obranej perspektywy, różnice w wielkościach kosztów w poszczególnych kategoriach kosztowych.

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

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

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ premedykacji;
- ⊗ monitorowania i diagnostyki;
- ⊗ koszty leczenia rzutu choroby;
- ⊗ koszty leczenia objawowego.

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

- ⊗ koszty pośrednie.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty medyczne, nie tylko różniące. Do kosztów różniących należy zaliczyć jedynie koszty leków oraz premedykacji. Jednym z powodów uwzględnienia nie tylko kosztów różniących jest chęć przedstawienia pełnego obrazu kosztów związanych z leczeniem rozpatrywanej populacji, co ma znaczenie zwłaszcza w oszacowaniu aktualnych wydatków na leczenie rozpatrywanej populacji, stanowiącym część *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*. Innym powodem jest fakt,

że w analizie wrażliwości rozpatrywano warianty wartości parametrów dla których skuteczność porównywanych terapii byłaby inna – nie uwzględnienie wpływu na koszty i jakość życia w tym przypadku byłaby błędem. Jednakże, w analizie podstawowej inkrementalne koszty nie zależą od tego czy uwzględnia się tylko koszty różniące czy też wszystkie koszty, więc przyjęte podejście nie ma wpływu na wynik. W odpowiednich rozdziałach przedstawiono koszty terapii z uwzględnieniem wszystkich bądź tylko różniących kosztów.

7.1. Koszt leku

7.1.1. Teryflunomid (Aubagio[®])

Preparat Aubagio[®] (teryflunomid) jest dostępny w opakowaniach zawierających 28 tabletek po 14 mg substancji czynnej. [REDACTED]



7.1.2. Interferon beta-1a (Rebif[®])

Interferon beta-1a do podawania w iniekcji podskórnej jest substancją czynną leku Rebif[®], refundowanego w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* – opisanego w załączniku B.29. *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków* [37].

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie refundowanych leków*, Rebif[®] refundowany jest w dwóch prezentacjach, z których każda umożliwia podanie 12 dawek po 44 µg. W analizie podstawowej przyjęto, że koszt interonu beta-1a będzie określony na podstawie średniej

ważonej z kosztu refundowanych opakowań Rebif®, z wagą w postaci udziału tych prezentacji w sprzedaży refundowanej (liczonej według liczby zrefundowanych opakowań leków / ilości zrefundowanej substancji czynnej) w okresie styczeń-listopad 2014 [32].

Tabela 2.
Charakterystyka kosztowa Rebif®

	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CH [PLN]	Limit [PLN]	Udział [PLN]
Rebif® (44 mcg x 12 amp. x 0,5 ml)	3 708,32	4 004,99	4 205,24	4 205,24	72,98%
Rebif® (44 mcg x 4 amp. x 1,5 ml)	3 781,82	4 084,37	4 288,59	4 288,59	27,02%
Srednia	3 728,18	4 026,44	4 227,76	4 227,76	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6, 32, 53]

Zawartość każdego opakowanie pozwala na prowadzenie terapii przez każde kolejne cztery tygodnie aż do przerwania terapii – zgodnie z zaleceniami w każdym tygodniu terapii chorym należy trzykrotnie podawać dawkę 44 µg, nie licząc pierwszych czterech tygodni terapii, w których dawka jest stopniowo zwiększana.

7.1.3. Leki wykorzystywane w premedykacji

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

W analizie przyjęto, że na każde podanie preparatu Rebif® będzie przypadало podanie dwóch tabletek (1 przed; 1 po podaniu) paracetamolu - popularnego leku przeciwgorączkowego i przeciwbólowego. W analizie posługiwano się średnim kosztem tabletki paracetamolu, ustalonym na podstawie danych dostępnych w Internecie [28].

Tabela 3.
Roczny koszt premedykacji w terapii preparatem Rebif®

	Całkowity koszt profilaktyki p. płatnika publicznego [PLN]	Całkowity koszt profilaktyki p. wspólna / społeczna [PLN]
Paracetamol	0	129,58

Źródło: opracowanie własne na podstawie [28]

7.2. Koszty diagnostyki i monitorowania

Diagnostyka i monitorowanie terapii interferonem beta-1a odbywa się w ramach *Programu lekowego - Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)*. Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w tym programie wynosi rocznie 24 punkty. Założono, że

terapia teryflunomidem będzie finansowana w ramach obecnie istniejącego *Programu lekowego*. Ryczałt i diagnostyka dla różnych leków dostępnych w tym samym programie lekowym jest zawsze taka sama, z tego względu w kontekście analizy kosztów-efektywności stanowią one koszty nieróżniące, nie mające wpływu na inkrementalną wartość kosztów a co za tym idzie ostateczną ocenę opłacalności w postaci współczynnika ICUR. Choć uzasadnionym wydawałoby się zwiększanie ryczałtu w przypadku włączania leków wymagających przeprowadzania dodatkowych badań, to wykonanie takiego oszacowania wymagałoby poczynienia kolejnych założeń, komplikujących obliczenia a w ogóle nie wpływających na inkrementalną wartość kosztów różniących oceniane technologie. Jednocześnie praktyka pokazuje, że płatnik publiczny w praktyce nie decyduje się na zwiększanie ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie w przypadku włączania nowych leków do programów lekowych – co mieści się w jego koncepcji ryczałtu. Z tego względu założono, że ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w *Programie lekowym* nie ulegnie zmianie po rozpoczęciu refundacji terapii teryflunomidem.

Tabela 4.

Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowania w *Programie lekowym*, oraz koszt odpowiadający wartości ryczałtu

	Wartość ryczałtu [pkt]	Koszt punktu [PLN]	Całkowity roczny koszt [PLN]
Diagnostyka i monitorowanie	24	52	1 248,00

Zródło: opracowanie własne na podstawie [19, 58]

7.3. Koszty leczenia rzutu choroby

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii teryflunomidem z terapią interferonem beta-1a jest roczna częstość rzutów choroby. Każdy rzut choroby generuje koszty, które są niezależne od tego, jakiej terapii jest poddawany chory - jedynym czynnikiem wpływającym na wysokość całkowitych kosztów związanych z wystąpieniem rzutu choroby jest częstość jego występowania.

Zgodnie z wykonaną przez AOTM *Analizą kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce* [2] (zwaną dalej *Analizą AOTM*) leczenie rzutu choroby może odbywać się w ramach hospitalizacji lub ambulatoryjnie. Hospitalizacja stosowana jest u 58% chorych, a leczenie ambulatoryjne u pozostałych 42%.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Po uwzględnieniu powyższych danych, obliczono koszt leczenia rzutu choroby w warunkach ambulatoryjnych wskazany w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Koszt leczenia rzutu choroby w trybie ambulatoryjnym [PLN]

	Koszt leczenia		Koszt leczenia	
	ambulatoryjny	szpitalny	ambulatoryjny	szpitalny
1. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
2. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
3. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
4. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
5. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
6. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
7. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
8. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
9. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
10. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
11. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
12. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
13. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
14. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
15. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
16. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
17. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
18. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
19. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
20. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
21. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
22. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
23. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
24. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
25. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
26. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
27. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
28. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
29. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
30. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
31. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
32. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
33. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
34. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
35. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
36. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
37. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
38. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
39. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
40. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
41. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
42. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
43. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
44. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
45. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
46. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
47. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
48. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
49. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
50. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
51. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
52. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
53. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
54. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
55. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
56. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
57. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
58. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
59. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
60. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
61. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
62. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
63. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
64. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
65. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
66. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
67. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
68. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
69. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
70. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
71. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
72. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
73. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
74. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
75. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
76. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
77. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
78. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
79. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
80. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
81. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
82. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
83. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
84. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
85. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
86. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
87. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
88. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
89. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
90. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
91. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
92. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
93. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
94. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
95. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
96. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
97. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
98. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
99. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000
100. Koszt leczenia	1000	1000	1000	1000

Źródło: opracowanie własne na podstawie [19, 56, 57, 58]

Uwzględniając przytoczone na początku tego rozdziału odsetki dotyczące udziału leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego oraz właśnie przedstawione koszty związane z leczeniem w

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

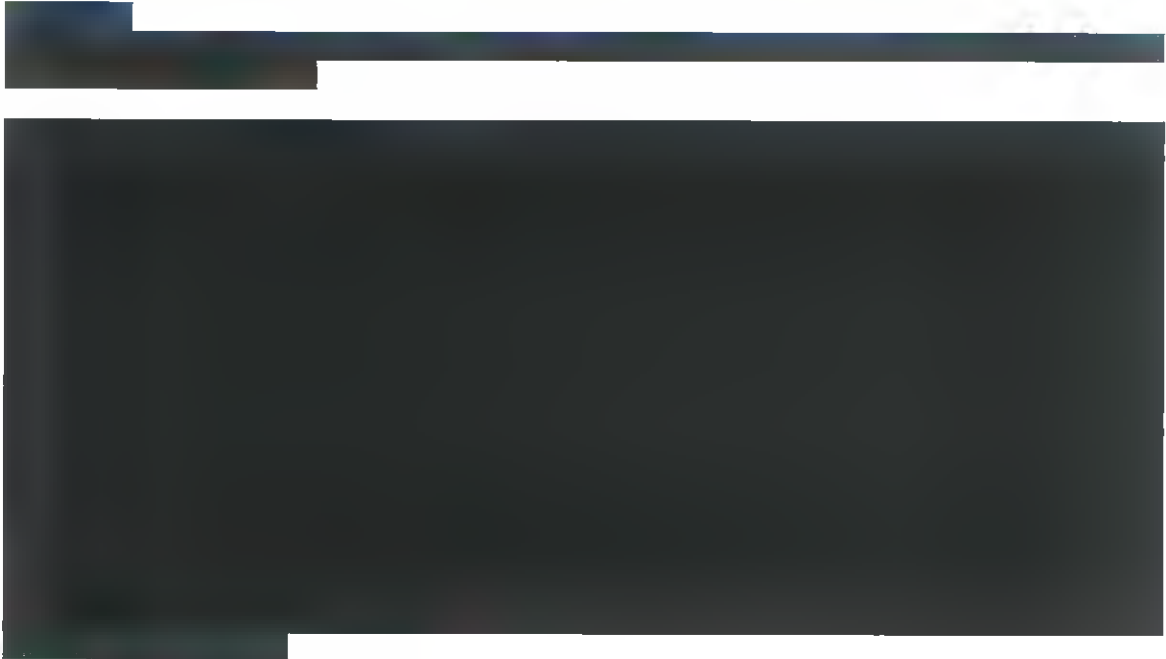
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

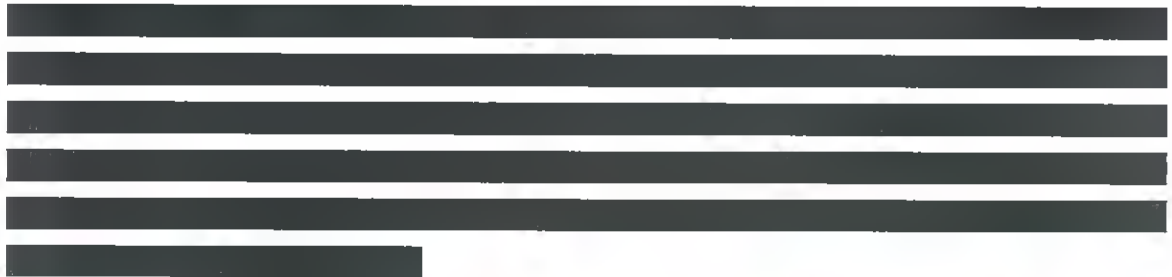
[Redacted text block]

[Redacted text block]



7.5. Koszty pośrednie

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





wpływ na jakość życia chorych i część kosztów, więc zależności te zostały uwzględnione w modelu. Ponadto, uwzględniono wpływ drogi podania leku na jakość życia chorych (doustnie w przypadku teryflunomidu, wstrzyknięcie podskórne w przypadku interferonu beta-1a).

W *Analizie klinicznej* wykazano brak różnic w skuteczności ocenianej jako roczna liczba rzutów i niepowodzenie leczenia pomiędzy teryflunomidem i komparatorem. Wśród ocenianych w badaniu klinicznym (*TENERE*) punktów końcowych nie było zmiany EDSS. Z uwagi na brak różnic dla innych punktów końcowych, w analizie przyjęto, że również wartość EDSS nie będzie się różnić pomiędzy terapiami – pozwoliło to na oszacowanie całkowitych wartości QALY, które w rozpatrywanym problemie zdrowotnym zależą od EDSS, częstości rzutów i drogi podania leku. Zarówno w przypadku pominięcia modelowania EDSS jak i w przypadku modelowania z założeniem braku różnic między porównywanymi terapiami inkrementalna wartość QALY byłaby taka sama, co sprawia, że przyjęte założenia nie mają wpływu na wyniki opłacalności tj. wartość współczynnika ICUR.

8.1. Struktura modelu

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

Modelowanie wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wstępne wyniki modelowania wykazały, że przeżycie w najoptymistyczniejszym wariancie jest wygasające dla okresu poniżej 40 lat od rozpoczęcia leczenia chorych z rozpatrywanej populacji, więc uznano, że w tym okresie zamyka się horyzont dożywni (szczegóły w rozdziale 8.2). Uznano, że dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego najważniejsze będzie ustalenie, że długość cyklu wyniesie jeden rok. Po pierwsze - na określenie długości cyklu wpływ miała długość horyzontu czasowego, którego dzielenie na mniejsze niż rok okresy byłoby niepotrzebnym komplikowaniem modelu. Po drugie - wykorzystane w niniejszej analizie wyniki badań dotyczyły oceny wartości punktów końcowych w odstępach czasowych będących wielokrotnością ok. roku. Również dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące przeżycia, wykorzystane w niniejszej analizie, dostępne są dla przedziałów rocznych.

Model operuje na średnich⁴ wartościach stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i rocznej częstości rzutów choroby ARR. Wartości tych parametrów oparto na wynikach badań przedstawionych w *Analizie klinicznej*, do których dopasowano trendy zmian pozwalające na określenie stanu zdrowia chorego (EDSS, ARR) trakcie leczenia. Przyjęto, że trendy te będą właściwe dla okresu leczenia w ramach *Programu lekowego*. O ile w trakcie leczenia modelowanie wykonywano w oparciu o badania odnalezione w *Analizie klinicznej*; to po zakończeniu leczenia, modelowanie wykonano w oparciu o przedstawione w polskiej publikacji *Siger 2011* [49] trendy pogarszania stanu zdrowia chorych po zaprzestaniu leczenia rozpatrywanej populacji chorych. Według wiedzy autorów niniejszej analizy źródło to jest unikalne, gdyż jedynie w polskich warunkach możliwe było badanie zmian zachodzących u chorych po zaprzestaniu leczenia interferonem beta. Z tego względu badanie zostało wykorzystane w analizie.

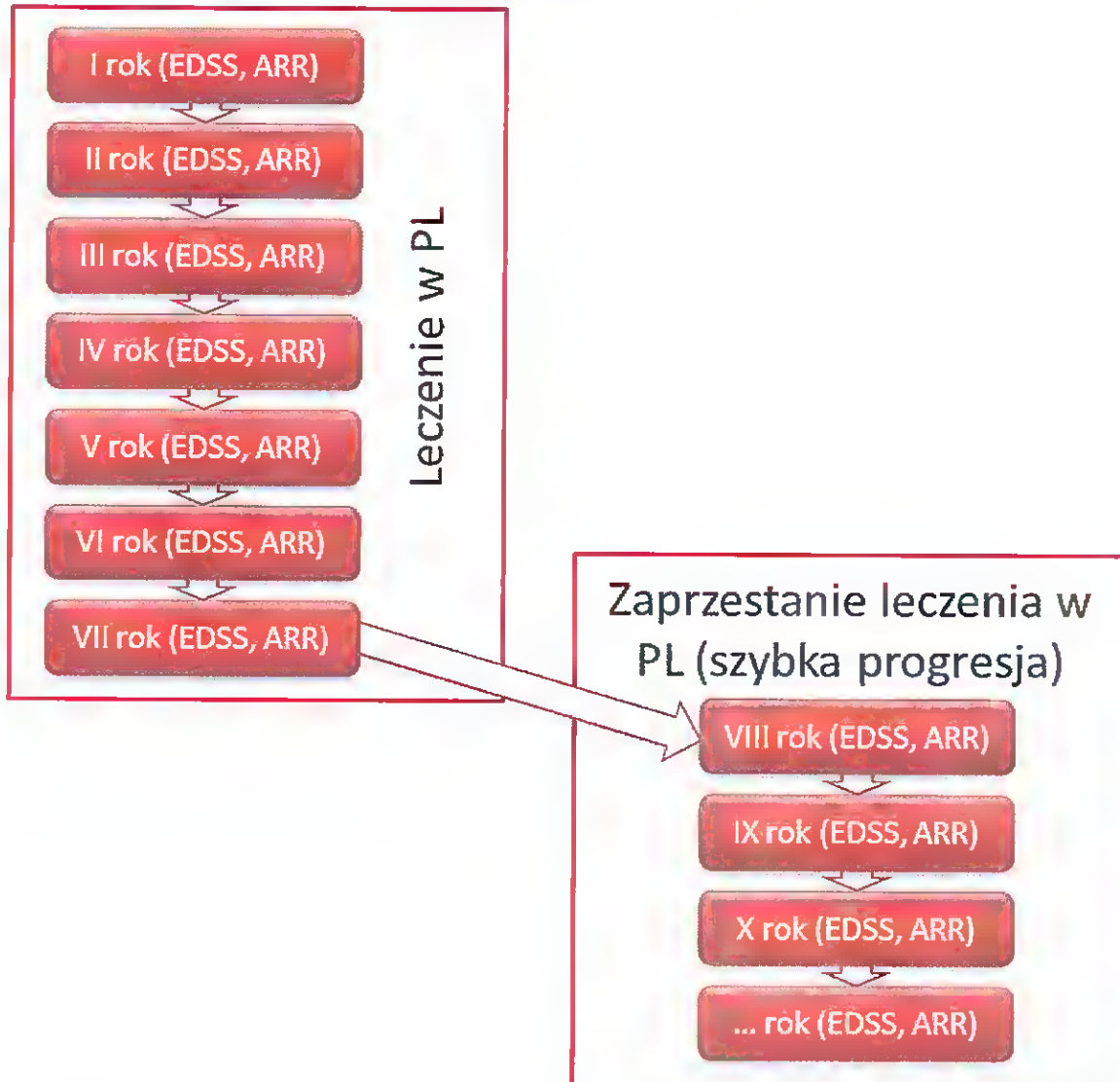
Ogólny schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku. Widać na nim, że założono iż terapia może trwać ok. 7,13 lat (zgodnie z zapisami *Programu lekowego* terapia może trwać tak długo jak przynosi efekty; włączone w *Analizie klinicznej* badania oceniające skuteczność przedstawiają wyniki najpóźniej do 372 tygodni – co uznano za granicę potwierdzonej w badaniach skuteczności) po czym leczenie zostaje zaprzestane co powoduje, że chorzy wykazują gorszy stan zdrowia niż wynikający z trendu obserwowanego podczas leczenia określonego na podstawie badań z *Analizy klinicznej*. Trend po zakończeniu terapii określono na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Siger 2011*.

Ponadto należy podkreślić, że chorzy w każdym momencie mogą przejść do stanu ZGON, który jest stanem absorbującym. Stanu tego nie przedstawiono na poniższym schemacie, aby go niepotrzebnie nie komplikować – należy jednak pamiętać pomiędzy poszczególnymi stanami modelu (tożsamymi z kolejnymi latami liczonymi od rozpoczęcia terapii) przemieszcza się tylko część spośród początkowej liczby pacjentów – z prawdopodobieństwem równym prawdopodobieństwu przeżycia danego roku. Pozostali chorzy przechodzą do stanu ZGON. Sposób określenia prawdopodobieństwa przeżycia każdego roku opisano szerzej w rozdziale 8.2. Na przeżycie wpływ ma starzenie i oczekiwana długość życia u chorych z rozpatrywanej populacji oraz aktualny stan zdrowia

⁴ Wykorzystano wyniki badań w postaci średnich wartości dla chorych z uwzględnionych badań i założono, że są one najlepszym dostępnym przybliżeniem dla rozpatrywanej populacji

gdyż w modelu przyjęto, że wszyscy chorzy po osiągnięciu wartości równej 10 na skali EDSS, zgodnie z definicją tej skali przechodzą do stanu ZGON.

Rysunek 4.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Źródło: opracowanie własne

Na podstawie modelowanych w czasie wartości parametrów (stopnia niepełnosprawności w skali EDSS i rocznej częstości rzutów ARR) określano jakość życia chorych i część kosztów zależnych od stanu chorego – kosztów leczenia objawowego w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej oraz dodatkowych kosztów w perspektywie społecznej. Po dalszym uwzględnieniu kosztów niezależnych w sposób bezpośredni od stanu zdrowia chorego (koszt leku, premedykacji, diagnostyki i monitorowania) oraz

przeżycia chorych i dyskontowania – ostatecznym wynikiem modelu były zdyskontowane wartości QALY i całkowitych kosztów dla obu porównywanych terapii, ich wartości inkrementalne oraz wartość współczynnika ICUR.

Dostępne dane z opublikowanych badań i wykonane na ich podstawie modelowanie, nie wskazują na możliwość wystąpienia okoliczności, w których u istotnego odsetka chorych spełnione będą kryteria wykluczenia z programu lekowego przed zakładanym w modelu czasem leczenia w programie lekowym. Wykonany model jest modelem deterministycznym, w którym na podstawie dostępnych danych możliwe było wykonanie modelowanie średniego stanu zdrowia chorego (progresji choroby). Nie było możliwe wykonanie wiarygodnego i szczegółowego modelu Markowa, w którym możliwe byłoby określenie prawdopodobieństwa wystąpienia okoliczności wykluczających z leczenia w programie lekowym np. prawdopodobieństwa wystąpienia u chorego oceny stanu klinicznego EDSS > 4,5 lub progresji do postaci wtórnie postępującej SM. W szczególności, w przypadku modelowania EDSS średnia wartość > 4,5 w analizie podstawowej zostaje osiągnięta dopiero po 12 latach, (dla chorego rozpoczynającego leczenie w stanie EDSS o wartości ok. 2), stąd wykluczenie z leczenia w programie lekowym z powodu pogorszenia stanu EDSS co najmniej do wartości 4,5 nie było explicite rozważane jako zaprzestanie leczenia w programie lekowym. W opinii ekspertów klinicznych [21] leczenie stwardnienia rozsianego jest na tyle skuteczne, że dotychczasowa średnia długość leczenia była tylko niewiele krótsza niż maksymalna długość dozwolona w wcześniejszych zapisach programu lekowego (mówiących o maksymalnym okresie leczenia wynoszącym 60 miesięcy). Dlatego założono, że wystąpienie okoliczności kwalifikujących do zaprzestania leczenia w programie lekowym przed upływem założonego w modelowaniu czasu leczenia nie będzie dotyczyło znaczącego odsetka chorych. Założenie to po części wynika z braku danych, chęci uproszczenia modelu, małego wpływu na ostateczny wynik.

Długość leczenia w programie lekowym była rozpatrywana w ramach analizy wrażliwości, obejmując swoim zakresem prawdopodobną długość leczenia w programie lekowym.

Założenie o naturalnym przebiegu choroby po zaprzestaniu leczenia w rozpatrywanym programie lekowym jest założeniem upraszczającym model, które nie podważa jednak jego wyników. Ewentualne koszty i efekty związane z leczeniem chorych w kolejnej linii terapii w obliczu braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie należałoby uznać za nieróżniące, więc pozostające bez wpływu na wartość współczynnika ICUR.

Jednocześnie wydaje się, że liczba chorych leczonych w kolejnej linii terapii jest niższa, co sprawia, że założenie o kontynuowaniu terapii w kolejnej linii przez większość chorych byłoby nieuzasadnione. O fakcie iż po zaprzestaniu terapii w rozpatrywanym programie lekowym możliwe jest nieleczenie i naturalny postęp choroby u znaczącego odsetka chorych świadczyć może też fakt, że obserwacje przedstawione w publikacji *Siger 2011* dotyczyły chorych leczonych w polskiej praktyce klinicznej.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, w przypadkach adekwatnych zastosowano korektę połowy cyklu polegającą na uwzględnieniu w obliczeniach wartości danego parametru będącej średnią dla danego cyklu (nie zaś wartością na początku bądź na końcu danego cyklu).

Szczegóły dotyczące poszczególnych elementów modelowania przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

8.2. Przeżycie

Konieczne było wykonanie modelowania przeżycia chorych na stwardnienie rozsiane. Nie dysponowano danymi pozwalającymi na bezpośrednie określenie przeżycia chorych na stwardnienie rozsiane w czasie, więc za podstawę obliczeń przyjęto tablice trwania życia dla populacji ogólnej, publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) [18].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

8.3. Niepełnosprawność w skali EDSS

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4. Roczna częstość rzutów

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.5. Jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.5.1. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


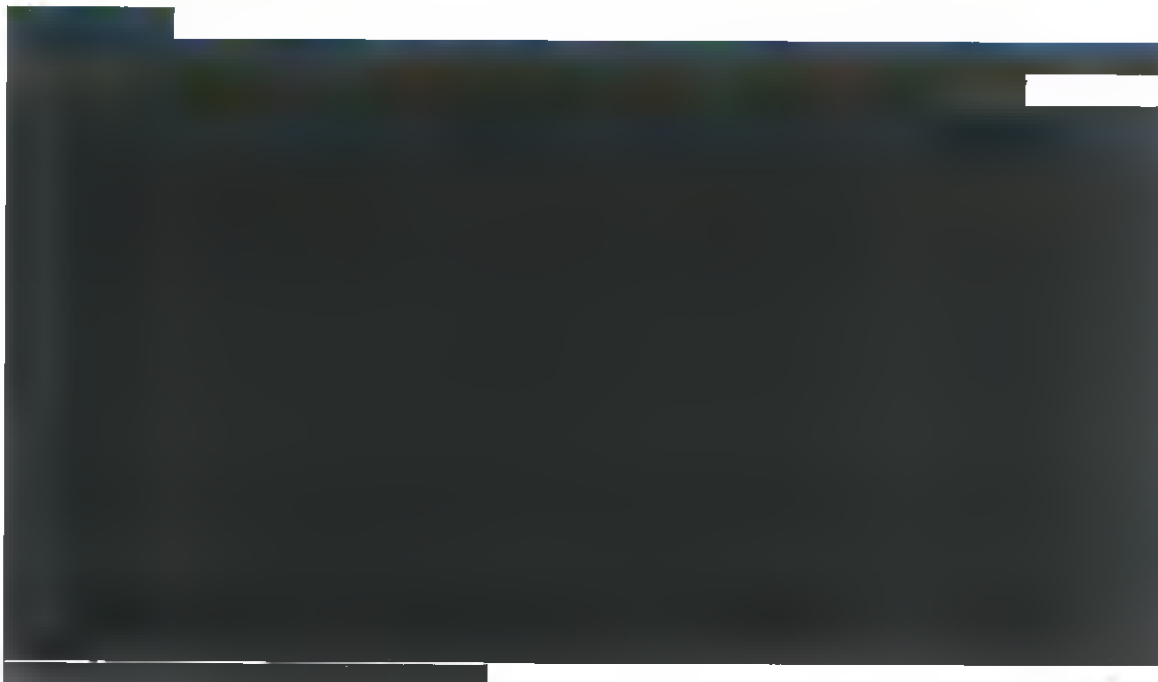
[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted Header]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

8.5.2. Wpływ występowania rzutów choroby na jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.5.3. Wpływ niepełnosprawności na jakość życia w perspektywie społecznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

8.5.4. Wpływ drogi podania leku na jakość życia

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

8.6. Dyskontowanie

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

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

8.7. Założenia i dane wejściowe

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

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości rozpatrzono także warianty, w których przyjęto dyskontowanie 5% dla efektów i 5% dla kosztów; 0% dla efektów i 0% dla kosztów; 0% dla efektów i 5% dla kosztów. Działanie to jest zgodne z *Wytycznymi AOTM* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

[Redacted content]

[Redacted text block]

5 [Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

8.8. Walidacja modelu

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

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników odnalezionych analiz odniesiono się w rozdziale poświęconym dyskusji (rozdział 14).

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów konsekwencji

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

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

Tabela 24.
Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania TER z IFN, w perspektywie płatnika publicznego

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

Zródło: opracowanie własne

Tabela 25.
Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania TER z IFN, w perspektywie wspólnej

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

Zródło: opracowanie własne

Tabela 26.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania TER z IFN, w perspektywie społecznej

Źródło: opracowanie własne

Analizę zakresu zmienności wartości wyników przeprowadzonej analizy przeprowadzono dla przedstawionej w rozdziale 10 analizy wrażliwości (w której pod uwagę brano zmiany wynikające z obrania skrajnych wartości przez jeden z parametrów modelu).

9.2. Analiza kosztów-użyteczności

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

Efektom analizy kosztów-użyteczności jest współczynnik ICUR, będący ilorazem inkrementalnych kosztów poniesionych w związku z zastosowaniem u chorych danej terapii, a inkrementalnymi efektami zdrowotnymi w postaci liczby lat życia chorego (liczonej od momentu rozpoczęcia terapii dożywno) skorygowanej o jakość życia w tym okresie, generowanym przez interwencję ocenianą lub komparator. W uzasadnionych przypadkach zamiast wartości ICUR określono charakter teryflunomidu względem komparatora (dominujący) Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania TER z IFN, w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej i społecznej

Źródło: opracowanie własne

Analizę zakresu zmienności wartości wyników przeprowadzonej analizy przeprowadzono dla przedstawionej w rozdziale 10. analizie wrażliwości (w której pod uwagę brano zmiany wynikające z obrania skrajnych wartości przez jeden z parametrów modelu).

10. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na wyniki analizy. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która badała wpływ przyjęcia przez te parametry wartości skrajnych na wyniki końcowe – określając przedział ich wartości. Wykorzystane w modelu parametry oraz uzasadnienie zakresu ich zmienności przedstawiono w rozdziale 8.7.

Analizie wrażliwości poddano wyniki analizy kosztów-konsekwencji oraz kosztów-użyteczności, czyli wartości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych oraz współczynnika ICUR.

Wyniki przedstawiono w podziale na perspektywy: płatnika publicznego, wspólną i społeczną. Przedstawione w poniższych tabelach wartości kosztów i efektów terapii mają charakter inkrementalny.

The table is a complex grid with a prominent red header section. The main body of the table consists of numerous rows and columns. The leftmost column is filled with greyed-out text, likely representing patient identifiers. The subsequent columns contain various data points, many of which are obscured by black redaction boxes. The table appears to be a detailed economic analysis, possibly showing costs, benefits, or quality-adjusted life expectancy (QALYs) for different treatment scenarios. The redacted areas prevent the extraction of specific numerical values or text from the cells.

Wariant	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3		
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
Wariant 1	170	70	40	170	70	40	170	70	40
Wariant 2	175	75	45	175	75	45	175	75	45
Wariant 3	180	80	50	180	80	50	180	80	50
Wariant 4	185	85	55	185	85	55	185	85	55
Wariant 5	190	90	60	190	90	60	190	90	60
Wariant 6	195	95	65	195	95	65	195	95	65
Wariant 7	200	100	70	200	100	70	200	100	70
Wariant 8	205	105	75	205	105	75	205	105	75
Wariant 9	210	110	80	210	110	80	210	110	80
Wariant 10	215	115	85	215	115	85	215	115	85
Wariant 11	220	120	90	220	120	90	220	120	90
Wariant 12	225	125	95	225	125	95	225	125	95
Wariant 13	230	130	100	230	130	100	230	130	100
Wariant 14	235	135	105	235	135	105	235	135	105
Wariant 15	240	140	110	240	140	110	240	140	110
Wariant 16	245	145	115	245	145	115	245	145	115
Wariant 17	250	150	120	250	150	120	250	150	120
Wariant 18	255	155	125	255	155	125	255	155	125
Wariant 19	260	160	130	260	160	130	260	160	130
Wariant 20	265	165	135	265	165	135	265	165	135
Wariant 21	270	170	140	270	170	140	270	170	140
Wariant 22	275	175	145	275	175	145	275	175	145
Wariant 23	280	180	150	280	180	150	280	180	150
Wariant 24	285	185	155	285	185	155	285	185	155
Wariant 25	290	190	160	290	190	160	290	190	160
Wariant 26	295	195	165	295	195	165	295	195	165
Wariant 27	300	200	170	300	200	170	300	200	170
Wariant 28	305	205	175	305	205	175	305	205	175
Wariant 29	310	210	180	310	210	180	310	210	180
Wariant 30	315	215	185	315	215	185	315	215	185
Wariant 31	320	220	190	320	220	190	320	220	190
Wariant 32	325	225	195	325	225	195	325	225	195
Wariant 33	330	230	200	330	230	200	330	230	200
Wariant 34	335	235	205	335	235	205	335	235	205
Wariant 35	340	240	210	340	240	210	340	240	210
Wariant 36	345	245	215	345	245	215	345	245	215
Wariant 37	350	250	220	350	250	220	350	250	220
Wariant 38	355	255	225	355	255	225	355	255	225
Wariant 39	360	260	230	360	260	230	360	260	230
Wariant 40	365	265	235	365	265	235	365	265	235
Wariant 41	370	270	240	370	270	240	370	270	240
Wariant 42	375	275	245	375	275	245	375	275	245
Wariant 43	380	280	250	380	280	250	380	280	250
Wariant 44	385	285	255	385	285	255	385	285	255
Wariant 45	390	290	260	390	290	260	390	290	260
Wariant 46	395	295	265	395	295	265	395	295	265
Wariant 47	400	300	270	400	300	270	400	300	270
Wariant 48	405	305	275	405	305	275	405	305	275
Wariant 49	410	310	280	410	310	280	410	310	280
Wariant 50	415	315	285	415	315	285	415	315	285
Wariant 51	420	320	290	420	320	290	420	320	290
Wariant 52	425	325	295	425	325	295	425	325	295
Wariant 53	430	330	300	430	330	300	430	330	300
Wariant 54	435	335	305	435	335	305	435	335	305
Wariant 55	440	340	310	440	340	310	440	340	310
Wariant 56	445	345	315	445	345	315	445	345	315
Wariant 57	450	350	320	450	350	320	450	350	320
Wariant 58	455	355	325	455	355	325	455	355	325
Wariant 59	460	360	330	460	360	330	460	360	330
Wariant 60	465	365	335	465	365	335	465	365	335
Wariant 61	470	370	340	470	370	340	470	370	340
Wariant 62	475	375	345	475	375	345	475	375	345
Wariant 63	480	380	350	480	380	350	480	380	350
Wariant 64	485	385	355	485	385	355	485	385	355
Wariant 65	490	390	360	490	390	360	490	390	360
Wariant 66	495	395	365	495	395	365	495	395	365
Wariant 67	500	400	370	500	400	370	500	400	370
Wariant 68	505	405	375	505	405	375	505	405	375
Wariant 69	510	410	380	510	410	380	510	410	380
Wariant 70	515	415	385	515	415	385	515	415	385
Wariant 71	520	420	390	520	420	390	520	420	390
Wariant 72	525	425	395	525	425	395	525	425	395
Wariant 73	530	430	400	530	430	400	530	430	400
Wariant 74	535	435	405	535	435	405	535	435	405
Wariant 75	540	440	410	540	440	410	540	440	410
Wariant 76	545	445	415	545	445	415	545	445	415
Wariant 77	550	450	420	550	450	420	550	450	420
Wariant 78	555	455	425	555	455	425	555	455	425
Wariant 79	560	460	430	560	460	430	560	460	430
Wariant 80	565	465	435	565	465	435	565	465	435
Wariant 81	570	470	440	570	470	440	570	470	440
Wariant 82	575	475	445	575	475	445	575	475	445
Wariant 83	580	480	450	580	480	450	580	480	450
Wariant 84	585	485	455	585	485	455	585	485	455
Wariant 85	590	490	460	590	490	460	590	490	460
Wariant 86	595	495	465	595	495	465	595	495	465
Wariant 87	600	500	470	600	500	470	600	500	470
Wariant 88	605	505	475	605	505	475	605	505	475
Wariant 89	610	510	480	610	510	480	610	510	480
Wariant 90	615	515	485	615	515	485	615	515	485
Wariant 91	620	520	490	620	520	490	620	520	490
Wariant 92	625	525	495	625	525	495	625	525	495
Wariant 93	630	530	500	630	530	500	630	530	500
Wariant 94	635	535	505	635	535	505	635	535	505
Wariant 95	640	540	510	640	540	510	640	540	510
Wariant 96	645	545	515	645	545	515	645	545	515
Wariant 97	650	550	520	650	550	520	650	550	520
Wariant 98	655	555	525	655	555	525	655	555	525
Wariant 99	660	560	530	660	560	530	660	560	530
Wariant 100	665	565	535	665	565	535	665	565	535

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej

Wariant	Wariant 1			Wariant 2			Wariant 3		
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek
Wariant 1	170	70	40	170	70	40	170	70	40
Wariant 2	175	75	45	175	75	45	175	75	45
Wariant 3	180	80	50	180	80	50	180	80	50
Wariant 4	185	85	55	185	85	55	185	85	55
Wariant 5	190	90	60	190	90	60	190	90	60
Wariant 6	195	95	65	195	95	65	195	95	65
Wariant 7	200	100	70	200	100	70	200	100	70
Wariant 8	205	105	75	205	105	75	205	105	75
Wariant 9	210	110	80	210	110	80	210	110	80
Wariant 10	215	115	85	215	115	85	215	115	85
Wariant 11	220	120	90	220	120	90	220	120	90
Wariant 12	225	125	95	225	125	95	225	125	95
Wariant 13	230	130	100	230	130	100	230	130	100
Wariant 14	235	135	105	235	135	105	235	135	105
Wariant 15	240	140	110	240	140	110	240	140	110
Wariant 16	245	145	115	245	145	115	245	145	115
Wariant 17	250	150	120	250	150	120	250	150	120
Wariant 18	255	155	125	255	155	125	255	155	125
Wariant 19	260	160	130	260	160	130	260	160	130
Wariant 20	265	165	135	265	165	135	265	165	135

10.2. Koszty i efekty zdrowotne

Tabela 31.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego

Parametr	Wartość bazowa			Zmiana wartości			
	Wzrost	Waga	Wiek	+10%	-10%	+20%	-20%
Wzrost	170	70	45	177	163	187	157
Waga	70	70	45	77	63	87	57
Wiek	45	70	45	52	38	62	28
Wzrost	170	70	45	177	163	187	157
Waga	70	70	45	77	63	87	57
Wiek	45	70	45	52	38	62	28
Wzrost	170	70	45	177	163	187	157
Waga	70	70	45	77	63	87	57
Wiek	45	70	45	52	38	62	28
Wzrost	170	70	45	177	163	187	157
Waga	70	70	45	77	63	87	57
Wiek	45	70	45	52	38	62	28

Kategoria	Wariant 1			Wariant 2			
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wiek
Wzrost	1.70	70	45	1.70	70	45	45
Waga	70	1.70	45	70	1.70	45	45
Wiek	45	45	1.70	45	45	1.70	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	1.70
Wiek	45	45	45	45	45	45	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	45

Zródło: opracowanie własne

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej

Kategoria	Wariant 1			Wariant 2			
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wiek
Wzrost	1.70	70	45	1.70	70	45	45
Waga	70	1.70	45	70	1.70	45	45
Wiek	45	45	1.70	45	45	1.70	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	1.70
Wiek	45	45	45	45	45	45	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	45
Wiek	45	45	45	45	45	45	45

W poniższej tabeli przedstawiono skrajne wartości współczynnika ICUR (z uwzględnieniem tylko tych przypadków analizy wrażliwości, dla których inkrementalne koszty i efekty zdrowotne przyjmowały wartości dodatnie – teryflunomid był droższy ale z wyższą wartością QALY). Przedstawiono także skrajne wartości inkrementalnych kosztów oraz inkrementalnych efektów zdrowotnych (z uwzględnieniem wszystkich przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości).

Tabela 34.
Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-żyteczności dla porównania TER z IFN, w perspektywie płatnika publicznego

	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość średnia
Koszt	0	1000000	500000
Skrajne wartości	0	1000000	500000

*tylko dla przypadków dla których liczone ICUR
Źródło: opracowanie własne

Tabela 35.
Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-żyteczności dla porównania TER z IFN, w perspektywie wspólnej

	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość średnia
Koszt	0	1000000	500000
Skrajne wartości	0	1000000	500000

Źródło: opracowanie własne

Tabela 36.
Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-żyteczności dla porównania TER z IFN, w perspektywie społecznej

	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wartość średnia
Koszt	0	1000000	500000
Skrajne wartości	0	1000000	500000

*tylko dla przypadków dla których liczone ICUR
Źródło: opracowanie własne

11. Analiza progowa

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

podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [53]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [51]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012* [36] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

Wynik analizy progowej, czyli wartość progowej ceny zbytu netto preparatu Aubagio®, została przedstawiona w poniższej tabeli, dla trzech rozpatrywanych perspektyw analizy podstawowej.

Tabela 37.

Progowa cena zbytu netto preparatu Aubagio®, w zależności od perspektywy analizy [PLN]

p. - perspektywa

Źródło: opracowanie własne

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

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

Zródło: opracowanie własne

12. Ograniczenia i założenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Długość leczenia w programie lekowym była rozpatrywana w ramach analizy wrażliwości, obejmując swoim zakresem prawdopodobną długość leczenia w programie lekowym.

Założenie o naturalnym przebiegu choroby po zaprzestaniu leczenia w rozpatrywanym programie lekowym jest założeniem upraszczającym model, które nie podważa jednak jego wyników. Ewentualne koszty i efekty związane z leczeniem chorych w kolejnej linii terapii w obliczu braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie należałoby uznać za nieróżniące, więc pozostające bez wpływu na wartość współczynnika ICUR.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni, a miesiąc ok. 30,44 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce terapii teryflunomidem (Aubagio®) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym. Wnioskowane będzie włączenie terapii teryflunomidem w obecnie istniejący *Program lekowy - Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)* – w ramach, którego obecnie finansowane jest leczenie m.in. interferonem beta-1a. Aubagio® będzie lekiem finansowanym w *Wykazie refundowanych leków* regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* w kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono wyniki jednej analizy, z którymi można się porównać. Szczegóły dotyczące wyników tej analizy przedstawiono w rozdziale 15.2.4.

Wyniki wspomnianej analizy przekazanej Scottish Medicines Consortium pochodzą z analizy minimalizacji kosztów porównującej teryflunomid z szeregiem komparatorów w tym interferonem beta-1a podawanym w iniekcjach podskórnych, w dawce 44 µg (Rebif®) [48].

Wyniki analizy przedstawione były w horyzoncie 1 roku i 2 lat, dotyczyły grupy chorych z RRMS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis* – stwardnienie rozsiane o przebiegu rzutowo-remisyjnym). W analizie wykorzystano wyniki badania TENERE, które wskazało na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie teryflunomidu i interferonu beta-1a. W analizie uwzględniono koszty leków, ich podania, monitorowania i leczenia działań niepożądanych.

Wyniki analizy wskazują na wyższe koszty terapii teryflunomidem. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Wyniki innej analizy ekonomicznej z zestawieniem z analogicznymi wynikami niniejszej analizy dla perspektywy płatnika publicznego

		Teryflunomid					Interferon beta-1a	
		1 rok	2 lata	1 rok	2 lata	1 rok	2 lata	
Koszty leczenia	
	
Koszty monitorowania	
	
Koszty leczenia działań niepożądanych	
	
Koszty całkowite		
Koszty całkowite (wzrost)		

Zródło: opracowanie własne na podstawie [48, 34]

Jak widać wielkość kosztów uwzględnionych w obu analizach jest podobna⁶.

Podkreślić należy, że twórcy analizy, której wyniki odnaleziono wykonali analizę minimalizacji kosztów - nie uwzględnili wpływu iniekcji na obniżenie jakości życia, stanowiącego kluczowy element założeń niniejszej analizy. W ramach analizy wrażliwości sprawdzono jak zmieniłyby się wyniki gdyby obniżenie jakości życia związane z iniekcjami wynosiło zero, co można utożsamić z wykonaniem wariantu analizy wrażliwości jako analizy minimalizacji. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 42.

Wyniki analizy minimalizacji dla założenia o braku wpływu iniekcji na obniżenie jakości życia – perspektywa płatnika publicznego

Źródło: opracowanie własne

Tabela 43.

Wyniki analizy minimalizacji dla założenia o braku wpływu iniekcji na obniżenie jakości życia – perspektywa wspólna

Źródło: opracowanie własne

Tabela 44.

Wyniki analizy minimalizacji dla założenia o braku wpływu iniekcji na obniżenie jakości życia – perspektywa społeczna

Źródło: opracowanie własne

⁶ Przyjęto kurs GBP/PLN = 5,072 tj. kurs średni w kwietniu 2014 [34]

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- * **populacja:** dorośli chorzy na stwardnienie rozsiane, w I linii leczenia, przyjmujący leki doustnie lub w iniekcji
- * **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

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

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

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

Data ostatniego wyszukiwania: 2014.09.04
Źródło: opracowanie własne

Ponadto przeszukano zasoby Internetu z wykorzystaniem wyszukiwarki Google do której skierowano zapytanie „multiple sclerosis patients injection utility” i „multiple sclerosis patients oral utility” co doprowadziło do odnalezienia jednej publikacji.

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

15.1.3. Selekcja badań

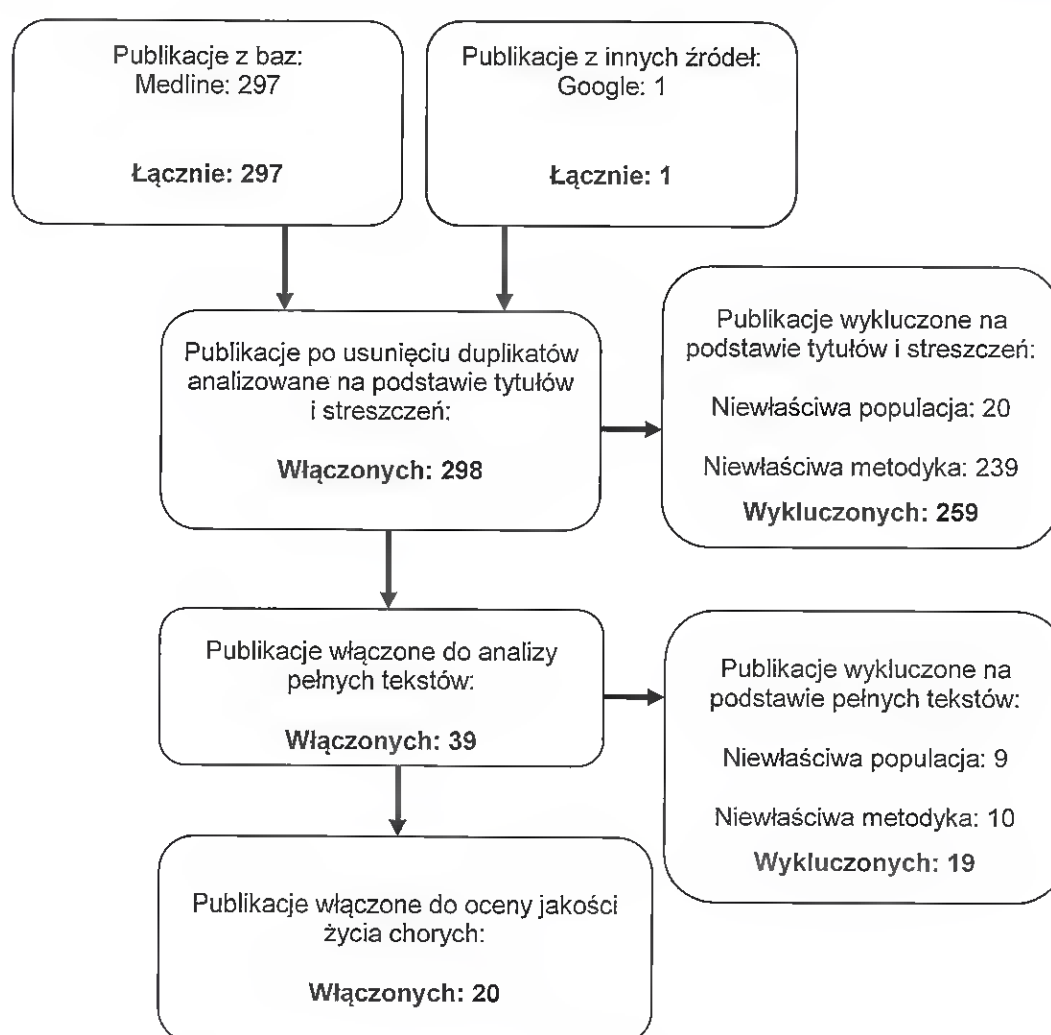
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (PK, GS), w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były

z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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

Rysunek 14.

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



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

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

W wyniku przeszukiwania bazy Pubmed odnaleziono 297 publikacji w formie tytułów i abstraktów, z pomocą wyszukiwarki Google znaleziono jeszcze jedną przydatną publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 39 publikacji do analizy pełnych tekstów. Po przeprowadzeniu selekcji na podstawie pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 20 publikacji do oceny jakości życia w rozpatrywanej populacji.

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

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 20 publikacji do oceny jakości życia chorych:

- * w 18 z tych publikacji zaprezentowano wpływ EDSS na jakość życia chorych (*Bell 2007* [3], *Dorsey 2007* [11], *Earnshaw 2009* [13], *Janković 2009* [20], *Kendrick 2000* [22], *Kobelt 2002* [23], *Kobelt 2003* [24], *Kobelt 2008* [25], *Kobelt 2009* [26], *Norman 2011* [35], *Orme 2007* [40], *Parkin 2000* [42], *Phillips 2004* [43], *Putzki 2009* [44], *Touchette 2003* [50], *Fogarty 2013* [15], *Caloyeras 2012* [4], *Pan 2012* [41]), w tym w większości z nich tj. 12 publikacjach podano również wpływ wystąpienia rzutu na obniżenie jakości życia chorych;
- * w 1 publikacji zaprezentowano zmiany użyteczności dla osób opiekujących się chorymi (*Gani 2008* [16]);
- * w 1 publikacji zaprezentowano zależność obniżenia jakości życia od tygodniowej liczby wykonywanych iniekcji (*Prosser 2003* [46]).

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

Tabela 47.

Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji

Autor i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan chorego	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
Bell 2007	Brak danych	Rzut choroby	0,094	0,071-0,118	711
		EDSS 0.0-2.5	0,824	0,618-1,000	
		EDSS 3.0-5.5	0,679	0,509-0,849	
		EDSS 6.0-7.5	0,533	0,400-0,666	

Autor i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan chorego	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>Dorsey 2007</i>	Brak danych	EDSS 8.0-9.5	0,491	0,368-0,614	b/d
		Rzut choroby (zmiana użyteczności)	-0,023	b/d	
		EDSS 0.0	0,78	b/d	
		EDSS 1.0-1.5	0,78	b/d	
		EDSS 2.0-2.5	0,645	b/d	
		EDSS 3.0-3.5	0,505	b/d	
		EDSS 4.0-4.5	0,415	b/d	
		EDSS 5.0-5.5	0,355	b/d	
<i>Earnshaw 2009</i>	Brak danych	Rzut choroby	0,094	0,071-0,118	b/d
		EDSS 0.0-2.5	0,824	0,618-1,000	
		EDSS 3.0-5.5	0,679	0,509-0,849	
		EDSS 6.0-7.5	0,533	0,400-0,666	
		EDSS 8.0-9.5	0,491	0,368-0,614	
<i>Jankovic 2009</i>	Brak danych	Rzut choroby	0,094	0,071-0,118	711
		EDSS 0.0-2.5	0,824	0,618-1,000	
		EDSS 3.0-5.5	0,679	0,509-0,849	
		EDSS 6.0-7.5	0,533	0,400-0,666	
		EDSS 8.0-9.5	0,491	0,368-0,614	
<i>Kendrick 2000</i>	EuroQol	EDSS 3.0	0,71	b/d	b/d
		EDSS 4.0	0,66	b/d	
		EDSS 5.0	0,52	b/d	
		EDSS 6.0	0,49	b/d	
		EDSS 7.0	0,35	b/d	
<i>Kobelt 2002</i>	Brak danych	Rzut choroby (strata użyteczności)	0,0635	b/d	419
		EDSS ≤ 3.0	0,677	b/d	
		EDSS 3.5-4.0	0,534	b/d	
		EDSS 4.5-5.0	0,544	b/d	
		EDSS 5.5-6.0	0,418	b/d	
		EDSS 6.5	0,21	b/d	
		EDSS 7.0	-0,027	b/d	
<i>Kobelt 2003</i>	EQ-5D	EDSS 0.0-2.5	0,6923	b/d	181
		EDSS 3.0-3.5	0,5959	b/d	
		EDSS 4.0-4.5	0,5565	b/d	
		EDSS 5.0-5.5	0,5186	b/d	
		EDSS 6.0-6.5	0,4443	b/d	
		EDSS 7.0-7.5	0,2842	b/d	

Autor i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan chorego	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>Kobelt 2008</i>		EDSS 8.0-9.5	0,0357	b/d	1339
		EDSS 0.0-1.0	0,825	b/d	
		EDSS 2.0	0,696	b/d	
		EDSS 3.0	0,646	b/d	
		EDSS 4.0	0,61	b/d	
		EDSS 5.0	0,583	b/d	
		EDSS 6.0	0,572	b/d	
		EDSS 6.5	0,462	b/d	
		EDSS 7.0	0,373	b/d	
<i>Kobelt 2009</i>	EQ-5D	EDSS 0.0-3.0	0,686	±0,217	1355
		EDSS 4.0-5.0	0,52	±0,238	
		EDSS 6.0-8.0	0,333	±0,283	
<i>Norman 2011</i>	EQ-5D	EDSS 0.0	0,87	0,782-0,958	28
		EDSS 1.0	0,799	0,617-0,981	151
		EDSS 2.0	0,705	0,523-0,886	180
		EDSS 3.0	0,574	0,384-0,763	77
		EDSS 4.0	0,61	0,428-0,791	193
		EDSS 5.0	0,518	0,338-0,698	323
		EDSS 6.0	0,46	0,277-0,639	396
		EDSS 7.0	0,297	0,112-0,481	309
		EDSS 8.0	-0,049	-0,373	210
<i>Orme 2007</i>	EQ-5D	Rzut choroby (spadek użyteczności)	-0,071	0,046-0,096	28
		EDSS 0.0-1.0	0,87	0,782-0,958	28
		EDSS 1.0-1.5	0,799	0,617-0,981	151
		EDSS 2.0-2.5	0,705	0,523-0,886	180
		EDSS 3.0-3.5	0,574	0,384-0,763	77
		EDSS 4.0-4.5	0,61	0,428-0,791	193
		EDSS 5.0-5.5	0,518	0,338-0,698	323
		EDSS 6.0	0,458	0,277-0,639	396
		EDSS 6.5	0,462	0,28-0,644	309
		EDSS 7.0-7.5	0,297	0,112-0,481	210
		EDSS 8.0-8.5	-0,049	-0,373	165
		EDSS 9.0-9.5	-0,195	-0,467	16
<i>Parkin 2000</i>	EQ-5D, MVH tariff	Rzut choroby (spadek użyteczności)	0,468		50
		EDSS 3.0	0,71		

Autor i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan chorego	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
		EDSS 4.0	0,66		
		EDSS 5.0	0,52		
		EDSS 6.0	0,49		
		EDSS 7.0	0,35		
Phillips 2004	Brak danych	EDSS 1.0	0,6923	b/d	16
		EDSS 2.0	0,5959	b/d	
		EDSS 3.0	0,5565	b/d	
		EDSS 4.0	0,5186	b/d	
		EDSS 5.0	0,4443	b/d	
		EDSS 6.0	0,2842	b/d	
Pützki 2009	EQ-5D, VAS	EDSS 0.0	0,87	b/d	63
		EDSS 1.0	0,84	b/d	160
		EDSS 2.0	0,77	b/d	170
		EDSS 3.0	0,68	b/d	109
		EDSS 4.0	0,65	b/d	73
		EDSS 5.0	0,59	b/d	23
		EDSS 6.0	0,51	b/d	15
		EDSS ≥7.0	0,35	b/d	6
Touchette 2003	EQ-5D	Rzut choroby (spadek użyteczności)	0,0417	b/d	89
		EDSS 3.0	0,71	b/d	
		EDSS 4.0	0,66	b/d	
		EDSS 5.0	0,52	b/d	
		EDSS 6.0	0,49	b/d	
		EDSS 7.0	0,35	b/d	
Gani 2008 (średnia zmiana użyteczności opiekunów)	Brak danych	EDSS 0.0 (zmiana użyteczności)	0	b/d	b/d
		EDSS 1.0 (zmiana użyteczności)	0	b/d	
		EDSS 1.5-2.0 (zmiana użyteczności)	0	b/d	
		EDSS 2.5-3.0 (zmiana użyteczności)	0,01	b/d	
		EDSS 3.5-4.0 (zmiana użyteczności)	0,01	b/d	
		EDSS 4.5-5.0 (zmiana użyteczności)	0,02	b/d	

Autor i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan chorego	Jakość życia / zmiana jakość życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
		EDSS 5.5-6.0 (zmiana użyteczności)	0,03	b/d	
		EDSS 6.5-7.0 (zmiana użyteczności)	0,05	b/d	
		EDSS 7.5-8.0 (zmiana użyteczności)	0,11	b/d	
		EDSS 8.5-9.5 (zmiana użyteczności)	0,14	b/d	
Fogarty 2013	EQ-5D	EDSS 0.0	0,88	(0,80; 0,96)	22
		EDSS 1.0	0,80	(0,75; 0,85)	49
		EDSS 2.0	0,75	(0,68; 0,81)	22
		EDSS 3.0	0,67	(0,60; 0,74)	21
		EDSS 4.0	0,61	(0,53; 0,69)	15
		EDSS 5.0	0,54	(0,45; 0,64)	3
		EDSS 6.0	0,46	(0,41; 0,52)	54
		EDSS 7.0	0,31	(0,18; 0,43)	10
		EDSS 8.0	-0,09	(-0,20; 0,01)	14
EDSS 9.0	-0,22	(-0,42; -0,06)	3		
Pan 2012	EQ-5D	EDSS 0.0-1.5	0,824	b/d	b/d
		EDSS 2.0-2.5	0,824		
		EDSS 3.0-3.5	0,824		
		EDSS 4.0-5.5	0,679		
		EDSS 6.0-7.5	0,533		
		EDSS 8.0-9.5	0,533		
		Rzut choroby (zmiana użyteczności)	-0,0235		
Caloyeras 2012	EQ-5D	EDSS 0.0	0,914	b/d	468
		EDSS 1.0-1.5	0,745		
		EDSS 2.0-2.5	0,678		
		EDSS 3.0-5.5	0,624		
		EDSS 6.0-7.5	0,450		
		EDSS 8.0-9.5	0,000		
		EDSS 10.0	0,000		
		Rzut choroby (zmiana użyteczności)	-0,088		
Prosser 2003	EQ-5D,	Iniekcja 1 x w tygodniu	-0,115	b/d	18
		Iniekcja co 2 dni	-0,204	b/d	20

b/d – brak danych

Źródło: opracowanie własne

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 48.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań – użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

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

Data ostatniego wyszukiwania: 2014.09.04
Źródło: opracowanie własne

Wykorzystano również wyszukiwarkę Google, do której skierowano zapytania „teriflunomide interferon beta-1a cost effectiveness”; „teriflunomide interferon beta-1a cost minimisation”; „teriflunomide cost effectiveness”; „teriflunomide cost minimisation”.

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

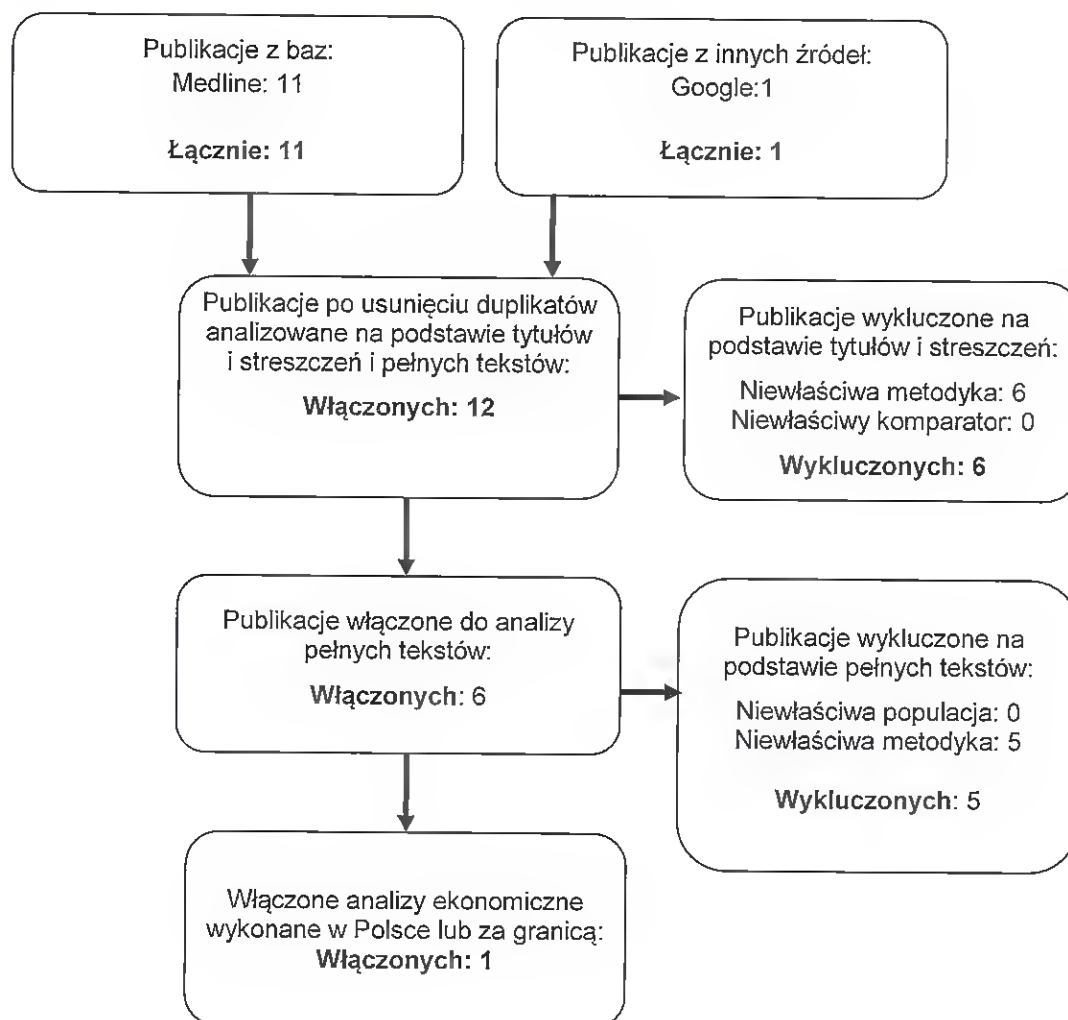
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (GS, PK). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 15.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



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

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 12 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- * w bazie Medline odnaleziono 11 publikacji;

- w zasobach Internetu odnaleziono wyniki analizy przedstawionej Scottish Medicines Consortium w ramach 1 publikacji

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację, odnoszącą się do wyników przedstawionej w Scottish Medicines Consortium analizie.

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

Scottish Medicines Consortium otrzymało analizę minimalizacji kosztów porównującą teryflunomid z szeregiem komparatorów w tym interferon beta-1a podawany w iniekcjach podskórnych, w dawce 44 µg (Rebif®) [48].

Wyniki analizy przedstawione były w horyzoncie 1 roku i 2 lat, dotyczyły grupy chorych z RRMS (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis* – stwardnienie rozlane o przebiegu rzutowo-remisyjnym). W analizie wykorzystano wyniki badania TENERE, które wskazało na brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie teryflunomidu i interferonu beta-1a. W analizie uwzględniono koszty leków, ich podania, monitorowania i leczenia działań niepożądanych.

Wyniki analizy wskazują na wyższe koszty terapii teryflunomidem. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.

Wyniki innej analizy ekonomicznej z zestawieniem z analogicznymi wynikami niniejszej analizy dla perspektywy płatnika publicznego

Zródło: opracowanie własne na podstawie [48, 34]

Jak widać wielkość kosztów uwzględnionych w obu analizach jest podobna⁷.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, wyniki analizy ekonomicznej z odnalezionej publikacji przedstawiono w kontekście wyników niniejszej analizy w rozdziale poświęconym dyskusji.

15.3. Oszacowanie wartości współczynnika CUR dla technologii ocenianej i technologii opcjonalnej

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowanie wartości współczynnika CUR⁸ tj. ilorazu całkowitych kosztów i efektów zdrowotnych dla technologii ocenianej (TER) i technologii opcjonalnej (IFN) we wszystkich rozpatrywanych w analizie perspektywach. Oszacowania wykonano zarówno dla analizy podstawowej jak i dla wszystkich wariantów rozważanych w analizie wrażliwości.

⁷ Przyjęto kurs GBP/PLN = 5,2590 tj. kurs średni w sierpniu 2014 [34]

⁸ ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności

Tabela 50.
 Wartość współczynnika CUR dla TER i IFN w perspektywie płatnika publicznego

Kategoria	Wariant 1			Wariant 2		Wariant 3	
	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Grupa 1	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 2	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 3	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 4	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 5	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 6	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 7	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 8	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 9	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75
Grupa 10	1.70	70	25	1.70	70	1.70	70
	1.75	75	25	1.75	75	1.75	75

Kategoria	Koszt			Wartość		Współczynnik	
	Wzrost	Wiek	Waga	TER	IFN	TER	IFN
1	1.70	40	70	1000	1000	1.00	1.00
2	1.75	45	75	1000	1000	1.00	1.00
3	1.80	50	80	1000	1000	1.00	1.00
4	1.85	55	85	1000	1000	1.00	1.00
5	1.90	60	90	1000	1000	1.00	1.00
6	1.95	65	95	1000	1000	1.00	1.00
7	2.00	70	100	1000	1000	1.00	1.00
8	2.05	75	105	1000	1000	1.00	1.00
9	2.10	80	110	1000	1000	1.00	1.00
10	2.15	85	115	1000	1000	1.00	1.00
11	2.20	90	120	1000	1000	1.00	1.00
12	2.25	95	125	1000	1000	1.00	1.00
13	2.30	100	130	1000	1000	1.00	1.00
14	2.35	105	135	1000	1000	1.00	1.00
15	2.40	110	140	1000	1000	1.00	1.00
16	2.45	115	145	1000	1000	1.00	1.00
17	2.50	120	150	1000	1000	1.00	1.00
18	2.55	125	155	1000	1000	1.00	1.00
19	2.60	130	160	1000	1000	1.00	1.00
20	2.65	135	165	1000	1000	1.00	1.00
21	2.70	140	170	1000	1000	1.00	1.00
22	2.75	145	175	1000	1000	1.00	1.00
23	2.80	150	180	1000	1000	1.00	1.00
24	2.85	155	185	1000	1000	1.00	1.00
25	2.90	160	190	1000	1000	1.00	1.00
26	2.95	165	195	1000	1000	1.00	1.00
27	3.00	170	200	1000	1000	1.00	1.00
28	3.05	175	205	1000	1000	1.00	1.00
29	3.10	180	210	1000	1000	1.00	1.00
30	3.15	185	215	1000	1000	1.00	1.00
31	3.20	190	220	1000	1000	1.00	1.00
32	3.25	195	225	1000	1000	1.00	1.00
33	3.30	200	230	1000	1000	1.00	1.00
34	3.35	205	235	1000	1000	1.00	1.00
35	3.40	210	240	1000	1000	1.00	1.00
36	3.45	215	245	1000	1000	1.00	1.00
37	3.50	220	250	1000	1000	1.00	1.00
38	3.55	225	255	1000	1000	1.00	1.00
39	3.60	230	260	1000	1000	1.00	1.00
40	3.65	235	265	1000	1000	1.00	1.00
41	3.70	240	270	1000	1000	1.00	1.00
42	3.75	245	275	1000	1000	1.00	1.00
43	3.80	250	280	1000	1000	1.00	1.00
44	3.85	255	285	1000	1000	1.00	1.00
45	3.90	260	290	1000	1000	1.00	1.00
46	3.95	265	295	1000	1000	1.00	1.00
47	4.00	270	300	1000	1000	1.00	1.00
48	4.05	275	305	1000	1000	1.00	1.00
49	4.10	280	310	1000	1000	1.00	1.00
50	4.15	285	315	1000	1000	1.00	1.00
51	4.20	290	320	1000	1000	1.00	1.00
52	4.25	295	325	1000	1000	1.00	1.00
53	4.30	300	330	1000	1000	1.00	1.00
54	4.35	305	335	1000	1000	1.00	1.00
55	4.40	310	340	1000	1000	1.00	1.00
56	4.45	315	345	1000	1000	1.00	1.00
57	4.50	320	350	1000	1000	1.00	1.00
58	4.55	325	355	1000	1000	1.00	1.00
59	4.60	330	360	1000	1000	1.00	1.00
60	4.65	335	365	1000	1000	1.00	1.00
61	4.70	340	370	1000	1000	1.00	1.00
62	4.75	345	375	1000	1000	1.00	1.00
63	4.80	350	380	1000	1000	1.00	1.00
64	4.85	355	385	1000	1000	1.00	1.00
65	4.90	360	390	1000	1000	1.00	1.00
66	4.95	365	395	1000	1000	1.00	1.00
67	5.00	370	400	1000	1000	1.00	1.00
68	5.05	375	405	1000	1000	1.00	1.00
69	5.10	380	410	1000	1000	1.00	1.00
70	5.15	385	415	1000	1000	1.00	1.00
71	5.20	390	420	1000	1000	1.00	1.00
72	5.25	395	425	1000	1000	1.00	1.00
73	5.30	400	430	1000	1000	1.00	1.00
74	5.35	405	435	1000	1000	1.00	1.00
75	5.40	410	440	1000	1000	1.00	1.00
76	5.45	415	445	1000	1000	1.00	1.00
77	5.50	420	450	1000	1000	1.00	1.00
78	5.55	425	455	1000	1000	1.00	1.00
79	5.60	430	460	1000	1000	1.00	1.00
80	5.65	435	465	1000	1000	1.00	1.00
81	5.70	440	470	1000	1000	1.00	1.00
82	5.75	445	475	1000	1000	1.00	1.00
83	5.80	450	480	1000	1000	1.00	1.00
84	5.85	455	485	1000	1000	1.00	1.00
85	5.90	460	490	1000	1000	1.00	1.00
86	5.95	465	495	1000	1000	1.00	1.00
87	6.00	470	500	1000	1000	1.00	1.00
88	6.05	475	505	1000	1000	1.00	1.00
89	6.10	480	510	1000	1000	1.00	1.00
90	6.15	485	515	1000	1000	1.00	1.00
91	6.20	490	520	1000	1000	1.00	1.00
92	6.25	495	525	1000	1000	1.00	1.00
93	6.30	500	530	1000	1000	1.00	1.00
94	6.35	505	535	1000	1000	1.00	1.00
95	6.40	510	540	1000	1000	1.00	1.00
96	6.45	515	545	1000	1000	1.00	1.00
97	6.50	520	550	1000	1000	1.00	1.00
98	6.55	525	555	1000	1000	1.00	1.00
99	6.60	530	560	1000	1000	1.00	1.00
100	6.65	535	565	1000	1000	1.00	1.00

Źródło: opracowanie własne

Tabela 51. Wartość współczynnika CUR dla TER i IFN w perspektywie wspólnej

Kategoria	Koszt			Wartość		Współczynnik	
	Wzrost	Wiek	Waga	TER	IFN	TER	IFN
1	1.70	40	70	1000	1000	1.00	1.00
2	1.75	45	75	1000	1000	1.00	1.00
3	1.80	50	80	1000	1000	1.00	1.00
4	1.85	55	85	1000	1000	1.00	1.00
5	1.90	60	90	1000	1000	1.00	1.00
6	1.95	65	95	1000	1000	1.00	1.00
7	2.00	70	100	1000	1000	1.00	1.00
8	2.05	75	105	1000	1000	1.00	1.00
9	2.10	80	110	1000	1000	1.00	1.00
10	2.15	85	115	1000	1000	1.00	1.00
11	2.20	90	120	1000	1000	1.00	1.00
12	2.25	95	125	1000	1000	1.00	1.00
13	2.30	100	130	1000	1000	1.00	1.00
14	2.35	105	135	1000	1000	1.00	1.00
15	2.40	110	140	1000	1000	1.00	1.00
16	2.45	115	145	1000	1000	1.00	1.00
17	2.50	120	150	1000	1000	1.00	1.00
18	2.55	125	155	1000	1000	1.00	1.00
19	2.60	130	160	1000	1000	1.00	1.00
20	2.65	135	165	1000	1000	1.00	1.00
21	2.70	140	170	1000	1000	1.00	1.00
22	2.75	145	175	1000	1000	1.00	1.00
23	2.80	150	180	1000	1000	1.00	1.00
24	2.85	155	185	1000	1000	1.00	1.00
25	2.90	160	190	1000	1000	1.00	1.00
26	2.95	165	195	1000	1000	1.00	1.00
27	3.00	170	200	1000	1000	1.00	1.00
28	3.05	175	205	1000	1000	1.00	1.00
29	3.10	180	210	1000	1000	1.00	1.00
30	3.15	185	215	1000	1000	1.00	1.00
31	3.20	190	220	1000	1000	1.00	1.00
32	3.25	195	225	1000	1000	1.00	1.00
33	3.30	200	230	1000	1000	1.00	1.00
34	3.35	205	235	1000	1000	1.00	1.00
35	3.40	210	240	1000	1000	1.00	1.00
36	3.45	215	245	1000	1000	1.00	1.00
37	3.50	220	250	1000	1000	1.00	1.00
38	3.55	225	255	1000	1000	1.00	1.00
39	3.60	230	260	1000	1000	1.00	1.00
40	3.65	235	265	1000	1000	1.00	1.00
41	3.70	240	270	1000	1000	1.00	1.00
42	3.75	245	275	1000	1000	1.00	1.00
43	3.80	250					

15.4. Wartości wskaźnika CPI dla lat 2002 – 2013

W analizie konieczna była aktualizacja szacunków wielkości kosztów leczenia objawowego i kosztów pośrednich. Szacunki przedstawione w publikacji *Orlewska 2005* [39] i *Analizą kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce* [2], w ramach niniejszej analizy poddano aktualizacji z wykorzystaniem wskaźnika CPI w kolejnych latach – przedstawionego w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Wskaźnik CPI w latach 2002 – 2013

Rok	CPI (Consumer Price Index)
2002	101,9%
2003	100,8%
2004	103,5%
2005	102,1%
2006	101,0%
2007	102,5%
2008	104,2%
2009	103,5%
2010	102,6%
2011	104,3%
2012	103,7%
2013	100,9%

Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

15.5. Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających prednizon i metyloprednizolon

Tabela 54.
Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających prednizon

Nazwa leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta	Koszt w perspektywie wspólnej / mg (Cena detaliczna / mg)	Koszt w perspektywie pacjenta / mg (Dopłata / mg)	Koszt w perspektywie płatnika publicznego / mg
Encorton, 1 mg x 20 tabl.	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32	0,416	0,416	0
Encorton, 5 mg x 20 tabl.	9,72	10,21	12,1	5,92	ryczałt	9,38	0,121	0,0938	0,0272
Encorton, 5 mg x 100 tabl.	22,46	23,58	29,62	29,62	ryczałt	5,33	0,05924	0,01066	0,04858
Encorton, 10 mg x 20 szt.	16,2	17,01	20,34	11,85	ryczałt	11,69	0,1017	0,05845	0,04325
Encorton, 20 mg x 20 szt.	21,6	22,68	27,95	23,7	ryczałt	8,52	0,069875	0,0213	0,04857
						Średnia	0,153563	0,120042	0,03352

Źródło: opracowanie własne na podstawie [38]

Tabela 55.
Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających metyloprednizolon

Nazwa leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta	Koszt w perspektywie wspólnej / mg (Cena detaliczna / mg)	Koszt w perspektywie pacjenta / mg (Dopłata / mg)	Koszt w perspektywie płatnika publicznego / mg
Meprelon, 1000 mg	52,57	55,2	65,22	65,22	ryczałt	3,2	0,06522	0,0032	0,06202
Solu-Medrol, 500 mg	35,05	36,8	43,44	32,61	ryczałt	14,03	0,08688	0,02806	0,05882
Solu-Medrol, 1000 mg	84,49	88,71	98,73	65,22	ryczałt	36,71	0,09873	0,03671	0,06202
						Średnia	0,08361	0,022657	0,060953

Źródło: opracowanie własne na podstawie [38]

16. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka kosztowa Aubagio®	21
Tabela 2. Charakterystyka kosztowa Rebif®	22
Tabela 3. Roczny koszt premedykacji w terapii preparatem Rebif®	22
Tabela 4. Wartość ryczałtu za diagnostykę i monitorowania w <i>Programie lekowym</i> , oraz koszt odpowiadający wartości ryczałtu.....	23
Tabela 5. Koszt leczenia rzutu choroby w trybie ambulatoryjnym [PLN]	25
Tabela 6. Leczenie rzutu choroby.....	26
Tabela 7. Koszty leczenia objawowego w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej w 2013	27
Tabela 8. Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$), łączącej koszty leczenia objawowego ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS.....	28
Tabela 9. Koszty pośrednie w ujęciu rocznym – w perspektywie społecznej	29
Tabela 10. Parametry zależności liniowej ($y = ax + b$), łączącej koszty pośrednie ze średnim stopniem niepełnosprawności w skali EDSS	30
Tabela 11. Modelowanie przeżycia chorych – wartości w analizie podstawowej i ekstrema rozpatrywane w analizie wrażliwości	36
Tabela 12. Wyniki przedstawione w publikacjach <i>Confavreux 2012</i> i <i>Confavreux 2012</i> – dotyczące zmian EDSS	38
Tabela 13. Wartości EDSS w czasie liczonym od zakończenia terapii.....	39
Tabela 14. Skorygowana roczna częstość potwierdzonych rzutów w trakcie badania <i>Vermersch 2013</i>	41
Tabela 15. Roczna częstość rzutów według jednoramiennych badań oceniających terapię teryflunomidem	41

Tabela 16. Roczna częstość rzutów po zakończeniu terapii oraz zmiana występująca między poszczególnymi okresami.....	42
Tabela 17. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie podstawowej, na podstawie publikacji <i>Putzki 2009</i>	45
Tabela 18. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie wrażliwości (minimum), na podstawie publikacji <i>Philips 2004</i>	46
Tabela 19. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS – wykorzystane w analizie wrażliwości (maksimum), na podstawie publikacji <i>Pan 2012</i>	47
Tabela 20. Wpływ występowania rzutu choroby na jakość życia i QALY	48
Tabela 21. Parametry dopasowanej zależności liniowej, w poszczególnych przedziałach EDSS	49
Tabela 22. Zależność obniżenia jakości życia od liczby iniekcji w tygodniu	50
Tabela 23. Parametry modelu i ich wartości wraz ze źródłem danych	52
Tabela 24. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania TER z IFN, w perspektywie płatnika publicznego	61
Tabela 25. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania TER z IFN, w perspektywie wspólnej	61
Tabela 26. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla porównania TER z IFN, w perspektywie społecznej	62
Tabela 27. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania TER z IFN, w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej i społecznej.....	62
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego	64

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej	67
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie społecznej	71
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego	75
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie wspólnej	78
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania TER z IFN w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie społecznej	82
Tabela 34. Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności dla porównania TER z IFN, w perspektywie płatnika publicznego	86
Tabela 35. Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności dla porównania TER z IFN, w perspektywie wspólnej	86
Tabela 36. Zakres zmienności wyników analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności dla porównania TER z IFN, w perspektywie społecznej	86
Tabela 37. Progowa cena zbytu netto preparatu Aubagio®, w zależności od perspektywy analizy [PLN]	87
Tabela 38. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie płatnika publicznego	88
Tabela 39. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie wspólnej	91

Tabela 40. Wyniki analizy progowej dla przypadków rozpatrywanych w analizie wrażliwości, w perspektywie społecznej.....	95
Tabela 41. Wyniki innej analizy ekonomicznej z zestawieniu z analogicznymi wynikami niniejszej analizy dla perspektywy płatnika publicznego	104
Tabela 42. Wyniki analizy minimalizacji dla założenia o braku wpływu iniekcji na obniżenie jakości życia – perspektywa płatnika publicznego.....	105
Tabela 43. Wyniki analizy minimalizacji dla założenia o braku wpływu iniekcji na obniżenie jakości życia – perspektywa wspólna.....	105
Tabela 44. Wyniki analizy minimalizacji dla założenia o braku wpływu iniekcji na obniżenie jakości życia – perspektywa społeczna.....	105
Tabela 45. Szacunek progowej ceny zbytu netto Aubagio® przy założeniu braku różnic w jakości życia między chorymi poddanymi terapii teryflunomidem i interferonem beta-1a	106
Tabela 46. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	108
Tabela 47. Stany chorych i wartości przypisanej im jakości życia, określone na podstawie odnalezionych publikacji	110
Tabela 48. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień dla poszczególnych zapytań – użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	116
Tabela 49. Wyniki innej analizy ekonomicznej z zestawieniu z analogicznymi wynikami niniejszej analizy dla perspektywy płatnika publicznego	118
Tabela 50. Wartość współczynnika CUR dla TER i IFN w perspektywie płatnika publicznego	120
Tabela 51. Wartość współczynnika CUR dla TER i IFN w perspektywie wspólnej	123
Tabela 52. Wartość współczynnika CUR dla TER i IFN w perspektywie społecznej	127

Tabela 53. Wskaźnik CPI w latach 2002 – 2013.....	132
Tabela 54. Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających prednizon	133
Tabela 55. Zestawienie tabelaryczne kosztów leków zawierających metyloprednizolon	133

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Zależność kosztów leczenia objawowego od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS – w perspektywie płatnika publicznego	28
Rysunek 2. Zależność kosztów leczenia objawowego od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS – w perspektywie wspólnej.....	29
Rysunek 3. Zależność kosztów pośrednich od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS ...	30
Rysunek 4. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	33
Rysunek 5. EDSS w czasie terapii teryflunomidem na podstawie jednoramiennych badań TOWER i O'Connor 2006	38
Rysunek 6. EDSS po zakończeniu terapii na podstawie badania Siger 2011	39
Rysunek 7. Modelowane wartości EDSS u chorych poddanych terapii teryflunomidem oraz interferonem beta-1a.....	40
Rysunek 8. ARR po zakończeniu terapii na podstawie badania Siger 2011	43
Rysunek 9. Modelowane wartości ARR u chorych poddanych terapii teryflunomidem i interferonem beta-1a	43
Rysunek 10. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie podstawowej, na podstawie publikacji Putzki 2009.....	44
Rysunek 11. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie wrażliwości, na podstawie publikacji Philips 2004.....	46
Rysunek 12. Zależność jakości życia chorych od stopnia ich niepełnosprawności w skali EDSS, wykorzystana w analizie wrażliwości, na podstawie publikacji Pan 2012	47
Rysunek 13. Obniżenie jakości życia opiekunów chorych na stwardnienie rozsiane, w zależności od stopnia niepełnosprawności chorego w skali EDSS.....	49

-
- Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 109
- Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 117
-

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (we współpracy z School of Health and Related Research – SchARR, Uniwersytet w Sheffield), *Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce*, Warszawa 2007
3. Bell C., Graham J., Earnshaw S. i in., *Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data*, J Manag Care Pharm 2007; 13(3): 245–61.
4. Caloyeras J.P., Zhang B., Wang C. i in., *Cost-effectiveness analysis of interferon beta-1a for the treatment of patients with a first clinical event suggestive of multiple sclerosis*, Clin Ther. 2012 May; 34(5):1132-44
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aubagio® (wersja z dnia 2014.07)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebif® (wersja z dnia 2014.04.29)
7. Confavreux C., Li D., Freedman M. i in., *Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: Safety and efficacy results up to 8.5 years*. Multiple Sclerosis. 18 (9) (pp 1278-1289), 2012
8. Confavreux C., O'Connor P., Comi G. i in., *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet Neurology. 13 (3) (pp 247-256), 2014
9. Członkowska A., *Stwardnienie rozlane – współczesna diagnostyka i leczenie*, Przewodnik Lekarski 2003, 6, 1, s. 6-15
10. Dane dostarczone przez Zamawiającego
11. Dorsey E.R., Thompson J.P., Noyes K. i in., *Quantifying the risks and benefits of natalizumab in relapsing multiple sclerosis*, Neurology. 2007 May 1;68(18):1524-8
12. ██████████ Aubagio® (teryflunomid) w I linii leczenia dorosłych chorych na stwardnienie rozlane o przebiegu rzutowo-remisyjnym – analiza kliniczna
13. Earnshaw S.R., Graham J., Oleen-Burkey M. i in., *Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis*, Appl Health Econ Health Policy. 2009;7(2):91-108

14. Ebers G.C., Traboulsee A., Li D. i in., *Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Aug;81(8):907-12
15. Fogarty E., Walsh C., Adams R. i in., *Relating health-related Quality of Life to disability progression in multiple sclerosis, using the 5-level EQ-5D*, Mult Scler. 2013 Aug;19(9):1190-6
16. Gani R., Giovannoni G., Bates D. i in., *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
17. Główny Urząd Statystyczny, *Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950 – 2013*, http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm (data dostępu: 2014.05.05)
18. GUS, *Trwanie życia w 2013 r.*, http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/8/1/lud_trwanie_zycia_2013.pdf (data dostępu 2014.09.01)
19. *Informator o umowach NFZ*: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (data dostępu: 2014.05.06)
20. Janković S.M., Kostić M., Radosavljević M. i in., *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
21. Kalinowska A., Siemczuk G., *Aubagio® (teryflunomid) w leczeniu dorosłych chorych z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia*
22. Kendrick M., Johnson K.I., *Long-term treatment of multiple sclerosis with interferon-beta may be cost effective*, Pharmacoeconomics, 2000 Jul;18(1):45-53.
23. Kobelt G., Jönsson L., Miltenburger C. i in., *Cost-utility analysis of interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data*, Int J Technol Assess Health Care. 2002 Winter;18(1):127-38
24. Kobelt G., Joensson L., Fredrikson S., *Cost-utility of interferon beta-1a in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis*, Eur J Health Econom 2003, 4: 50-59
25. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden*, Mult Scler. 2008 Jun;14(5):679-90. doi: 10.1177/1352458507086667

-
26. Kobelt G., Texier-Richard B., Lindgren P., *The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions*, *Mult Scler.* 2009 Jun;15(6):741-51. doi: 10.1177/1352458509102771. Epub 2009 Apr 21
 27. Ministerstwo Zdrowia, Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozsianym na lata 2006-2008, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf (data dostępu 2014.01.09)
 28. Medycyna praktyczna, <http://www.mp.pl> (data dostępu: 2014.09.04)
 29. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
 30. National Institute for Health and Clinical Excellence, Biogen Idec, *Natalizumab (Tysabri®) for the Treatment of Adults with Highly Active Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf> (data dostępu 2014.05.19)
 31. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Komunikat DGL - Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii* (styczeń-grudzień 2013), <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043> (data dostępu 2014.05.06)
 32. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Komunikat DGL - Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii* (styczeń-listopad 2013), <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6533> (data dostępu 2015.02.26)
 33. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>
 34. NBP, *Średnioważone kursy walut obcych w złotych liczone za poszczególne miesiące 2013 roku*, www.nbp.pl/kursy/archiwum/wagi.xls (data dostępu: 2014.09.04)
 35. Norman G. i in., *Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis*, Queen's Printer and Controller of HMSO
 36. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 (M.P. 2014 poz. 1043)
 37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)
-

-
38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9)
 39. Orlewska E., Mierzejewski P., Zaborski J., i in., *A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease*, European Journal of Neurology 2005, 12: 31-39
 40. Orme M., Kerrigan J., Tyas D. i in., *The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*, Value Health. 2007 Jan-Feb;10(1):54-60
 41. Pan F., Goh J.W., Cutter G. i in., *Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1a in the early treatment of multiple sclerosis in the United States*, Clin Ther. 2012 Sep;34(9):1966-76
 42. Parkin D., Jacoby A., McNamee P. i in., *Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life*, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Feb;68(2):144-9
 43. Phillips C.J., *The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment*, CNS Drugs. 2004;18(9):561-74
 44. Putzki N., Fischer J., Gottwald K., i in., *Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis*, Eur J Neurol. 2009 Jun;16(6):713-20
 45. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 2011.09.15)
 46. Prosser L.A., Kuntz K.M., Bar-Or A. i in., *Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis*, Mult Scler. 2003 Jun;9(3):311-9.
 47. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388)
 48. Scottish Medicines Consortium, Teriflunomide, 14mg, film-coated tablets (Aubagio®) SMC No. (940/14), http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/teriflunomide_Aubagio_FINAL_January_2014_Amended_03.03.14_FOR_WEBSITE.pdf (data dostępu: 2014.05.26)
 49. Siger M., Durko A., Nicpan A. i in. *Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity*, J Neurol Sciences 303 (2011) 50-52
-

-
50. Touchette D.R., Durgin T.L., Wanke L.A. i in., *A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1a in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis*, Clin Ther. 2003 Feb;25(2):611-34
 51. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188)
 52. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135)
 53. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 54. Vermersch P., Czlonkowska A., Grimaldi L., i in., *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial*, Mult Scler. 2013 Nov 21
 55. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 56. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 57. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna
 58. Zarządzenie Nr 78/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
-