

INAR

INSTYTUT ARCANA

Interferon beta-1b (Betaferon®)
w leczeniu stwardnienia
rozсіяnego w postaci wtórnie
postępującej
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana

Ul. Plk. Ś. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax: +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
I. Analiza ekonomiczna	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. <i>Cel analizy</i>	8
1.1.2. <i>Zdefiniowanie problemu decyzyjnego</i>	8
1.1.3. <i>Zdefiniowanie strategii analitycznej</i>	9
1.1.4. <i>Perspektywa</i>	10
1.1.5. <i>Horyzont czasowy</i>	10
1.1.6. <i>Dyskontowanie</i>	10
1.1.7. <i>Technika analityczna</i>	10
1.2. Model decyzyjny	11
1.2.1. <i>Opis modelu</i>	11
1.2.2. <i>Główne założenia modelu</i>	11
1.2.3. <i>Walidacja modelu</i>	15
1.3. Parametry modelu	15
1.3.1. <i>Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu</i>	15
1.3.2. <i>Naturalny przebieg choroby</i>	16
1.3.2.1. <i>Progresja choroby oceniana w skali EDSS</i>	16
1.3.2.2. <i>Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR)</i>	18
1.3.3. <i>Dane dotyczące skuteczności klinicznej</i>	19
1.3.3.1. <i>Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności</i>	19
1.3.3.2. <i>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</i>	22
1.3.4. <i>Dane dotyczące kosztów</i>	23
1.3.4.1. <i>Koszt produktu leczniczego Betaferon® (wnioskowana technologia medyczna)</i>	24
1.3.4.2. <i>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</i>	25
1.3.4.3. <i>Koszty monitorowania i kwalifikacji do programu</i>	25
1.3.4.4. <i>Koszty leczenia rzutów choroby</i>	26
1.3.4.1. <i>Koszty leczenia objawowego (BSC)</i>	26
1.3.5. <i>Prawdopodobieństwa zdarzeń</i>	27
1.3.5.1. <i>Rezygnacja z terapii interferonem beta-1b z powodu wystąpienia działań niepożądanych</i>	27
1.3.5.2. <i>Rezygnacja z terapii interferonem beta-1b z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta</i>	27
1.3.5.3. <i>Prawdopodobieństwo zgonu</i>	27
1.3.6. <i>Compliance</i>	29
1.3.7. <i>Użyteczności</i>	29
1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	32
1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	34
1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji	36
1.7. Wyniki analizy koszty-użyteczność	37
1.7.1. <i>Analiza podstawowa</i>	37
1.7.2. <i>Analiza wrażliwości oraz analiza progowa</i>	38
1.7.3. <i>Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [45]</i>	44
1.8. Przegląd analiz ekonomicznych	45
1.9. Ograniczenia analizy	45

1.10. Dyskusja i wnioski	47
2. Załączniki.....	49
2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	49
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	55
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	57
2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności	62
2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności.....	64
2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	65
2.3. Projekt nowego Programu lekowego	69
3. Piśmiennictwo	74
4. Spis tabel.....	77
5. Spis Wykresów i diagramów	79

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDAKTOR]	Specjalista ds. farmakoekonomiki	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Model CUA Analiza kosztów Analiza koszty-użyteczność Pomoc w zakresie przeglądu użyteczności
[REDAKTOR]	Analitik	Przegląd użyteczności Przegląd analiz ekonomicznych Zbieranie danych do analizy kosztów
[REDAKTOR]	Specjalista ds. farmakoekonomiki	Przegląd analiz ekonomicznych
[REDAKTOR]	Analitik	Przegląd analiz ekonomicznych
[REDAKTOR]	Konsultant	Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOR]	Ekspert	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Pomoc merytoryczna w zakresie statystyki: [REDAKTOR]

Eksperci kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]
[REDAKTOR]	[REDAKTOR]

Data zakończenia analizy: 01 / 04 / 2015 r.

Redakcja i korekta językowa: 13 / 04 / 2015 r.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Bayer Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	naturalny przebieg choroby z uwzględnieniem najlepszej dostępnej opcji terapeutycznej (BSC, ang. best supportive care)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CUA	analiza koszty-użyteczność (ang. cost-utility analysis)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
INFB-1b	interferon beta-1b (INF)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life-Years)
RRMS	rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. Risk sharing scheme)
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. secondary progressive multiple sclerosis)

STRESZCZENIE

Cel analizy

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

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bayer Sp. z o.o..

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej interferonu beta-1b w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby (BSC) w populacji chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, którzy kwalifikują się do leczenia w ramach proponowanego nowego Programu Lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)”. Ocenę opłacalności przeprowadzono w ramach analizy kosztów-żyteczności, gdzie ostatecznym wynikiem był inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność, wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. Quality-Adjusted Life Years) w przypadku zastosowania interferonu beta-1b zamiast komparatora.

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej odnaleziono dwie randomizowane, opublikowane próby kliniczne EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo. W celu ekstrapolacji wyników badań EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004 poza horyzont czasowy w analizie koszty-żyteczność posłużono się modelem decyzyjnym, wykonanym w programie Microsoft Office Excel 2013. Skonstruowany model Markowa uwzględnił najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z postacią wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Tappenden 2001 oraz Tappenden 2006.

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty interferonu beta-1b (produktu Betaferon®), koszt monitorowania i diagnostyki w ramach nowego programu lekowego, koszt leczenia rzutów choroby oraz koszt leczenia objawowego uzależniony od stanu sprawności pacjenta w skali EDSS.

Obliczenia przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego (budżetu NFZ). Analiza została przeprowadzona w dożywotnym horyzoncie czasowym. Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie, wyniki zdrowotne na poziomie 3,5%.

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w analizie wrażliwości.

Jako próg opłacalności przyjęto kwotę 1 19 577 PLN/QALY.

Wyniki analizy

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy uwzględnieniu możliwości terapii INFB-1b w ramach programu lekowego wynosi [redacted].

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (budżet NFZ + pacjent) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy uwzględnieniu możliwości terapii INFB-1b w ramach

programu lekowego wynosi [REDACTED]

Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Betaferon® (interferon beta-1b) stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z czynną postacią SPMS, dla których w aktualnej sytuacji prawnej nie istnieje aktywna opcja terapeutyczna. Ponadto w analizie efektywności klinicznej wykazano, że leczenie interferonem beta-1b w populacji chorych z SPMS spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, pozwala na skuteczne ograniczenie progresji choroby ocenianej w skali EDSS [30]. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których z powodu opóźnienia progresji choroby koszty ponoszone na leczenie objawowe mogą zostać ograniczone.

I. ANALIZA EKONOMICZNA

I.1. Metodyka

I.1.1. Cel analizy

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

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bayer Sp. z o.o..

I.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania interferonu beta-1b (preparat Betaferon®) w populacji chorych z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *cost-utility analysis*).

Populacja (P)

Według charakterystyki produktu leczniczego [12], preparat Betaferon® (interferon beta-1b) jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym ogniskiem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, który jest wystarczająco zaostrożony i uzasadnia leczenie za pomocą dożylnego podania kortykosteroidów, jeśli wykluczono alternatywne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju jawnego klinicznie stwardnienia rozsianego,
- pacjentów z ustępująco – nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, u których w ciągu ostatnich dwóch lat wystąpiły przynajmniej dwa rzuty choroby,
- pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami.

W ramach niniejszej analizy rozważaną populację docelową stanowią osoby dorosłe, chore na wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego, które kwalifikują się do leczenia w ramach proponowanego nowego Programu Lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej (ICD-10 G 35)” (patrz załącznik 2.3).

Interwencja (I)

W analizie oceniano opłacalność leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego z zastosowaniem interferonu beta-1b (preparat Betaferon®).

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,

- najtańszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

██████████ w rozważanej populacji docelowej (pacjenci z czynnym stadiem SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego – patrz załącznik 2.3) stosuje się jedynie leczenie objawowe wraz z ewentualnym leczeniem rzutów choroby (metyloprednizolon, prednizon). Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b [48].

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, ██████████

██████████ ze względu na brak technologii opcjonalnej możliwej do zastosowania w rozpatrywanej populacji docelowej dla ocenianej interwencji, jako komparator wybrano naturalny przebieg choroby [48].

Naturalny przebieg choroby jest związany z zastosowaniem najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych (BSC, ang. best supportive care), który obejmuje leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe:

- W okresie rzutów choroby (zaostrzenia) stosuje się steroidy tj. metyloprednizolon, czy prednizon przez okres od 5 do 7 dni.
- Leczenie objawowe składa się z terapii mającej na celu uniknięcie takich komplikacji jak m.in. spastyczność, zmęczenie, zaburzenia czynności dróg moczowych, ból, depresja oraz zaburzenia poznawcze.

W niniejszej analizie interferon beta-1b porównywano z naturalnym przebiegiem choroby (BSC).

Efekty zdrowotne (O)

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej ██████████ zidentyfikowano dwa badania RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interferonu beta-1b oraz placebo (BSC: leczenie objawowe + ewentualne leczenie rzutów choroby) dla rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej.

Ze względu na wyraźny wpływ stopnia sprawności chorych z MS ocenianego w skali EDSS na jakość życia, oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*), która to liczba stanowi ostateczny wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest miarą efektu zdrowotnego zgodną z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [45] oraz z wytycznymi AOTMiT [3].

Wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty–użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania interferonu beta-1b zamiast komparatora (BSC).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

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

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [30].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [45].

Perspektywa społeczna została rozważona w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdział 1.7.2).

1.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest stwardnienie rozsiane (konsekwencje zdrowotne objawiają się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat. W powyższym modelu jako długość cyklu przyjęto 1 rok.

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [3].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [3]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [3]:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 [45] oraz z Wytycznymi AOTMiT [3].

1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] dla porównania interferonu beta vs BSC przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania interferonu beta-1b zamiast komparatora (BSC).

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W celu ekstrapolacji wyników badań EU-SPMS 1998 [15] oraz NA-SPMS 2004 [53] poza horyzont czasowy w analizie koszty-użyteczność posłużono się modelem decyzyjnym, wykonanym w programie Microsoft Office Excel 2013. Skonstruowany model Markowa uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z postacią wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Tappenden 2001 [51] oraz Tappenden 2006 [52].

1.2.2. Główne założenia modelu

Zastosowany w niniejszej analizie model decyzyjny skonstruowano na podstawie odnalezionych modeli ekonomicznych, opisanych w publikacjach Tappenden 2001 [51] oraz Tappenden 2006 [52]. Stany choroby zostały wyróżnione w oparciu o klasyfikację najczęściej stosowaną w celu kategoryzacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: Rozszerzoną Skalę Niewydolności Ruchowej Kurtzkiego (Kurtzke Expanded Disability Status Scale – EDSS). W celu modelowania progresji choroby, poszczególne poziomy niewydolności ruchowej określone w oparciu o skalę EDSS zostały zgrupowane w piętnastu stanach klinicznych:

- EDSS 3,0
- EDSS 3,5
- EDSS 4,0
- EDSS 4,5
- EDSS 5,0
- EDSS 5,5
- EDSS 6,0
- EDSS 6,5
- EDSS 7,0
- EDSS 7,5
- EDSS 8,0
- EDSS 8,5
- EDSS 9,0
- EDSS 9,5.
- Zgon

Przyjęto, że we wszystkich stanach w modelu może wystąpić rzut choroby, generujący dodatkowe koszty leczenia. Zgon jest stanem terminalnym.

Analogicznie, jak autorzy opracowania Tran 2013 [11] (CADTH) przyjęto, że pacjent znajdujący się w danym stanie **EDSS „n”** w trakcie jednego roku może przejść maksymalnie do stanu **EDSS „n + 4,0”** (tzn. w trakcie 12 miesięcy maksymalny możliwy wzrost stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS może wynieść cztery punkty; np. pacjent rozpoczynający terapię w danym stanie EDSS 3,0 może po 1 roku przejść maksymalnie do stanu EDSS 7,0).

Na poniższym diagramie zaprezentowano strukturę modelu Markowa zastosowanego w niniejszej analizie. W każdym cyklu w modelu pacjent objęty jedynie leczeniem objawowym (**OFF INF**) znajdujący się w danym

stanie **EDSS „n”** gdzie $n \in \{3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0\}$ może pozostać w danym stanie **EDSS „n”** lub przejść do stanu wyższego **EDSS „n + x”** gdzie $n + 4,5 > n + x > n$ oraz „n + x” $\in \{3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0; 9,5\}$ albo przejść do stanu terminalnego **Zgon**. Pacjent w stanie **EDSS 9,5** może pozostać w danym stanie lub też przejść do stanu terminalnego **Zgon**.

W każdym cyklu w modelu pacjent objęty leczeniem interferonem beta-1b w ramach programu lekowego (**ON INF**) w danym stanie **EDSS „n”** może:

- pozostać w danym stanie **EDSS „n”** lub przejść do stanu wyższego **EDSS „n+0,5”** (dotyczy pacjentów w stanie początkowym **EDSS 3,0-5,5**) i pozostać w programie lekowym (**ON INF**) zgodnie z kryteriami kontynuacji terapii (patrz rozdział 2.3)
- pozostać w danym stanie **EDSS „n”** lub przejść do stanu wyższego **EDSS „n + x”** gdzie $n + 4,5 > n + x > n$ oraz „n + x” $\in \{3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0; 9,5\}$ i równocześnie zostać wyłączonym z terapii interferonem beta-1b w ramach programu lekowego zgodnie z kryteriami zawartymi w opisie programu (patrz rozdział 2.3) – wówczas pacjent zostaje objęty jedynie leczeniem objawowym (**OFF INF**)
- przejść do stanu terminalnego **Zgon**.



Analogicznie, jak w analizach Tappenden 2001 [51] oraz Tappenden 2006 [52] długość cyklu modelu wynosi 1 rok (czas ten odpowiada okresowej ocenie skuteczności terapii zgodnie z zapisem proponowanego nowego programu lekowego – patrz załącznik 2.3). Zastosowano korektę połowy cyklu do kosztów oraz efektów (z wyjątkiem kosztów leczenia produktu Betaferon® oraz kosztów monitorowania i diagnostyki terapii; patrz rozdziały 1.3.4.1 oraz 1.3.4.3). Pacjenci rozpoczynają terapię interferonem beta-1b w stanie **EDSS 3,0 – 6,5** (rozkład pacjentów ze względu na poszczególne stany **EDSS** przedstawiono w rozdziale 1.3.1). W każdym cyklu modelu może wystąpić:

- Kontynuacja bądź rezygnacja z terapii **INFB-1b** (z powodu wystąpienia działań niepożądanych, odmowy ze strony pacjenta lub braku skuteczności leczenia, która jest oceniana każdego roku, po upływie 12 miesięcy terapii),
- Rzut choroby bądź jego brak
- Progresa choroby bądź brak pogorszenia stanu pacjenta,
- Zgon pacjenta.

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu:

1. Podobnie jak w innych modelach stosowanych w analizach ekonomicznych stwardnienia rozsianego [51, 52], założono, że postęp niepełnosprawności u pacjentów z SPMS jest procesem jednokierunkowym: nie jest możliwa poprawa sprawności, tj. powrót do wcześniejszego (bardziej łagodnego) stanu EDSS.
2. Zgodnie z analizą Tran 2013 [11] przyjęto, że maksymalny możliwy stopień wzrostu niepełnosprawności w EDSS w skali roku wynosi 4,0 (tj. u pacjenta w danym roku może nastąpić postęp niepełnosprawności o co najwyżej cztery punkty w skali EDSS)
3. We wszystkich stanach modelu może wystąpić zgon pacjenta – prawdopodobieństwo przejścia z danego stanu do stanu „Zgon” określono poprzez zwiększenie ryzyka zgonu względem populacji ogólnej, uzależnionego od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS (patrz rozdział 1.3.5.3).
4. Wystąpienie rzutu choroby wiąże się z dodatkowymi kosztami leczenia oraz czasowym spadkiem użyteczności
5. Zgodnie z proponowanym zapisem w programie lekowym (patrz załącznik 2.3) założono, że terapia INFB-1b jest stosowana tak długo, jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpiły kryteria wyłączenia z programu.
6. Zgodnie z kryteriami kontynuacji terapii oraz określającymi czas leczenia w programie (patrz załącznik 2.3) W modelu dopuszczono trzy sytuacje, w których możliwe jest przerwanie terapii INFB-1b:
 - a. Trwałe i niezwiązane z rzutami zwiększenie stopnia niesprawności ocenianej w skali EDSS o co najmniej o 1 punkt jeśli wyjściowa punktacja w skali EDSS wynosiła do 5.5 punktu włącznie i o 0.5, jeśli wyjściowa punktacja w skali EDSS wynosiła 6 lub 6.5
 - b. Wystąpienie działań niepożądanych (uwzględniono wyłącznie takie działania niepożądane, które doprowadziły do rezygnacji z leczenia w randomizowanych badaniach klinicznych [15,53]; patrz rozdział 1.3.5.1)
 - c. Decyzja samego chorego lub lekarza o zaprzestaniu terapii (np. ze względu na brak stosowania się do zaleceń lekarskich; (patrz rozdział 1.3.5.2) [15,53]
7. Po zakończeniu lub rezygnacji z leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu oraz progresji choroby wzrasta do poziomu, który występuje w grupie pacjentów niestosujących terapii INFB-1b („naturalny przebieg choroby” z leczeniem objawowym).
8. W modelu założono, że po przerwaniu terapii INFB-1b nie ma możliwości powrotu do leczenia interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego.
9. Dawkowanie interferonu beta-1b przyjęto zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (patrz rozdział 2.3) oraz charakterystyką produktu leczniczego Betaferon® [12]
10. W modelu założono konserwatywnie, że efekt terapeutyczny związany ze stosowaniem INFB-1b nie utrzymuje się po zakończeniu leczenia. W innych analizach ekonomicznych MS: w modelu AOTM przyjęto, iż pacjenci, którzy zaprzestali terapii, dalej odnoszą dodatkowe korzyści kliniczne związane z uprzednim leczeniem bez ponoszenia dodatkowych kosztów [2], natomiast w analizie Bell 2007 tej grupie chorych przyporządkowano prawdopodobieństwa rzutu oraz progresji takie, jak w populacji leczonej wyłącznie objawowo [8].
11. Długość cyklu modelu wynosi 1 rok, podobnie jak w analizach Tappenden 2001 [51] oraz Tappenden 2006 [52] (czas ten odpowiada rocznej okresowej ocenie skuteczności terapii zgodnie z zapisem proponowanego nowego programu lekowego – patrz załącznik 2.3).
12. Przyjęto, że średni wiek kohorty pacjentów przy rozpoczęciu terapii wynosi 43 lata (patrz rozdział 1.3.1). Zgodnie z wynikami polskich i zagranicznych badań populacyjnych 30 lat to średni czas, w którym ma miejsce początek choroby (MS) [23,8,29,31], natomiast po upływie około 10-15 lat następuje przejście z postaci rzutowo-remisyjnej MS (RRMS, ang. relapsing-remitting multiple sclerosis) do postaci SPMS. Przyjęty wiek jest zbliżony z wiekiem z badań uwzględnionych w analizie klinicznej [redacted]

Ponadto zgodnie z danym NFZ [33] ponad 56,5% chorych na RRMS leczonych w ramach programu lekowego w 2009 było w wieku 18-35 lat, natomiast około 34,3% w wieku 36-50 lat (dane odczytane z wykresu obrazującego strukturę wieku pacjentów leczonych w programie terapeutycznym; program Digitize-Pro).

13. Zgodnie z danymi z badań populacyjnych Kułakowska 2010 [29] oraz Łobińska 2004 [31] około 69% osób z MS stanowiły kobiety. Analogiczne dane przedstawiono w opracowaniu NFZ z 2009: w ramach programu lekowego 69,81% leczonych pacjentów z RRMS stanowią kobiety, zaś 30,19% mężczyźni [33]. Zapisy proponowanego nowego programu lekowego (patrz załącznik 2.3) umożliwiają kontynuację terapii u pacjentów dotychczas leczonych w ramach istniejących programów lekowych dla osób z RRMS, u których nastąpiło przejście w fazę SPMS. Na podstawie powyższych danych oraz zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji w badaniach klinicznych (58% – 66% kobiet [15,53]) w niniejszej analizie przyjęto, że w warunkach polskich 69% pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii w ramach nowego programu lekowego będą stanowiły kobiety (patrz rozdział 1.3.1). W ramach analizy wrażliwości rozważono 58,1% odsetek (odsetek kobiet w grupie leczonej INFB-1b z badania EU-SPMS 1998 [15]).
14. Zgodnie z systemem kwalifikacji do leczenia stwardnienia rozsianego w ramach proponowanego programu lekowego (patrz załącznik 2.3) terapią INFB-1b mogą zostać objęci pacjenci z oceną w skali EDSS na poziomie 3,0 – 6,5. Wyjściowe odsetki pacjentów przebywających w wyżej wymienionych stanach oszacowano [redacted], badania Kułakowska 2010 [29] oraz rozkładu pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 [22] uwzględnionym w analizie klinicznej [redacted] (patrz rozdział 1.3.1).
15. Analogicznie, jak autorzy opracowania Tran 2013 [11] w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanej z leczeniem interferonem beta-1b (patrz rozdział 1.3.7).
16. Koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunomodulujących (najczęstsze to reakcje w miejscu podania leku oraz objawy grypopodobne) nie zostały uwzględnione w modelu, ponieważ zgodnie z wynikami obserwacji przeprowadzonych w badaniach klinicznych większość z nich została określona jako łagodne i nie wymagające interwencji medycznej (ewentualnie wymagające pewnej modyfikacji w zakresie prowadzonej terapii, jak obniżenie dawki INFB-1b bądź czasowe wycofanie leku) [30,15,53].

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

- koszty INFB-1b uwzględnione tylko w ramieniu interwencji („**ON INF – pacjent leczony INF w ramach PL**”; patrz Diagram 1) – koszty dotyczą tylko pacjentów leczonych INFB-1b w ramach programu lekowego w stwardnieniu rozsianym: preparatu Betaferon® dla ramienia interwencji,
- koszty leczenia objawowego (BSC) uzależnione od stanu chorego ocenianego w skali EDSS,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach proponowanego programu lekowego (koszty uwzględnione tylko w ramieniu interwencji „**ON INF – pacjent leczony INF w ramach PL**”; patrz Diagram 1);
- koszty leczenia rzutów;
- koszty utraconej produktywności w przypadku perspektywy społecznej rozważonej w ramach analizy wrażliwości

Całkowite koszty związane ze stosowaniem danej interwencji wyznaczone zostały jako suma kosztów doliczanych w każdym z cykli modelu. Powyższe wartości uzależnione były z kolei od zdarzeń, które nastąpiły w danym cyklu (zakończenie leczenia immunomodulującego, wystąpienie rzutu).

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Założono przy tym, że maksymalna długość życia chorego wynosi 100 lat. W związku z długoletnim horyzontem czasowym, w analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów, przyjmując roczną stopę dyskontową na poziomie odpowiednio 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zgodnie z wytycznymi ATOMiT [3].

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją w rozpatrywanej zgodnie z zapisami programu lekowego subpopulacji pacjentów z czynną postacią SPMS oraz rzutami i zmianą w EDSS > 1 w ciągu 24 miesięcy przed rozpoczęciem terapii [30].

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono poniższą charakterystykę pacjentów.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów w modelu

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek	43 lata	Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej oraz polskich danych epidemiologicznych
Odsetek kobiet w populacji	69%	Na podstawie danych NFZ dotyczących odsetka kobiet wśród osób leczonych w ramach programu dla chorych z RRMS oraz danych z badań RCT uwzględnionych w ramach analizy klinicznej
Maksymalna długość życia chorego	100 lat	Założenie własne (przyjęto horyzont dożywności z określonym maksymalnym wiekiem chorego)
Rozkład pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS	Patrz Tabela 2	oraz danych z badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej

Wiek początkowy

Przyjęto, że średni wiek kohorty pacjentów przy rozpoczęciu terapii wynosi 43 lata. Zgodnie z wynikami polskich i zagranicznych badań populacyjnych 30 lat to średni czas, w którym ma miejsce początek choroby (MS) [23,8,29,31], natomiast w okresie kolejnych 10 lat średnio 50% pacjentów przejdzie z postaci RRMS do postaci SPMS [53]. Przyjęty wiek jest zbliżony z wiekiem z badań (EU-SPMS 1998 [21], NA-SPMS 2004 [22]) uwzględnionych w analizie klinicznej. Ponadto zgodnie z danym NFZ [33] ponad 56,5% chorych na RRMS leczonych w ramach programu lekowego w 2009 było w wieku 18-35 lat, natomiast około 34,3% w wieku 36-50 lat (dane odczytane z wykresu obrazującego strukturę wieku pacjentów leczonych w programie terapeutycznym; program Digitize-Pro). Średni wiek pacjentów w przekrojowym polskim badaniu na grupie 3 581 chorych na MS (16,8% stanowili pacjenci z SPMS) wynosił 40,7 lat ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 10,2 lat [29]. W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio 41 lat (średni wiek pacjentów z badania EU-SPMS 1998 [21]) oraz 47 lat (średni wiek pacjentów z badania NA-SPMS 2004 [22]).

Stan neurologiczny pacjentów

W modelu przyjęto, na podstawie kryteriów opisanych w proponowanym programie lekowym (patrz załącznik 2.3), że leczenie interferonem beta-1b mogą rozpocząć wyłącznie chorzy z poziomem

niewydolności odpowiadającym stanom EDSS 3,0 – 6,5. Wyjściowe odsetki pacjentów przebywających w wyżej wymienionych stanach oszacowano [redacted] badania Kułakowska 2010 [29] oraz rozkładu pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 [53] uwzględnionym w analizie klinicznej [redacted] (patrz Tabela 2). W ramach analizy podstawowej rozważono rozkład pacjentów według EDSS [redacted] [redacted] (jako możliwie najbardziej zbliżony do rzeczywistego rozkładu pacjentów w populacji docelowej w Polsce), natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono każdy z pozostałych rozkładów (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności oceniony w skali EDSS

EDSS	Odsetek pacjentów w danym stanie EDSS [%]			
	[redacted]	NA-SPMS 2004 [53] (grupa placebo)	NA-SPMS 2004 [53] (grupa INFB-1b)	Kułakowska 2010 [29]
EDSS 3,0	[redacted]	3,81%	2,62%	21,45%
EDSS 3,5	[redacted]	6,32%	6,64%	11,85%
EDSS 4,0	[redacted]	24,06%	27,70%	17,05%
EDSS 4,5	[redacted]	7,97%	9,52%	7,82%
EDSS 5,0	[redacted]	4,77%	5,77%	10,14%
EDSS 5,5	[redacted]	3,77%	2,82%	5,74%
EDSS 6,0	[redacted]	27,51%	22,87%	15,89%
EDSS 6,5	[redacted]	21,80%	22,07%	10,05%

Płeć pacjentów

Zgodnie z danymi z badań populacyjnych Kułakowska 2010 [29] oraz Łobińska 2004 [31] około 69% osób z MS stanowiły kobiety. Analogiczne dane przedstawiono w opracowaniu NFZ z 2009: w ramach programu lekowego 69,81% leczonych pacjentów z RRMS stanowią kobiety, zaś 30,19% mężczyźni [43]. Zapisy proponowanego nowego programu lekowego (patrz załącznik 2.3) umożliwiają kontynuację terapii u pacjentów dotychczas leczonych w ramach istniejących programów lekowych dla osób z RRMS, u których nastąpiło przejście w fazę SPMS. Na podstawie powyższych danych w niniejszej analizie przyjęto, że w warunkach polskich 69% pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do terapii w ramach nowego programu lekowego będą stanowiły kobiety. Przyjęty odsetek kobiet jest zbliżony z danymi z badań (EU-SPMS 1998 [21], NA-SPMS 2004 [22]) uwzględnionych w analizie klinicznej [redacted]. W ramach analizy wrażliwości rozważono 58,1% odsetek kobiet w populacji docelowej SPMS na podstawie badania EU-SPMS 1998 [21] (minimalny odsetek kobiet w grupie INFB-1b, spośród wszystkich grup ocenianych w ramach badań EU-SPMS 1998 [21] oraz NA-SPMS 2004 [22]).

Długość leczenia immunomodulującego

Zgodnie z proponowanym zapisem w programie lekowym (patrz załącznik 2.3) założono, że terapia INFB-1b jest stosowana tak długo, jak osiągnięta jest skuteczność kliniczna oraz nie wystąpiły kryteria wyłączenia z programu.

1.3.2. Naturalny przebieg choroby

1.3.2.1. Progresa choroby oceniana w skali EDSS

Analogicznie, jak autorzy analiz Tran 2013 [11] oraz Tappenden 2006 [52] w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS posłużono się danymi zamieszczonymi w pracy Tappenden 2001 [51], w której to na podstawie rejestru London Ontario oszacowano

ryzyko progresji wśród pacjentów z SPMS. Do oszacowania ryzyka (λ_i) i jego wariacji wykorzystano następujące formuły:

$$(1) \lambda_i = \frac{\text{Liczba pacjentów opuszczających stan } i}{\sum_{j=1}^n \text{czas przebywania w stanie } i}$$

$$(2) \text{Var}(\lambda_i) = \frac{\text{Liczba pacjentów opuszczających stan } i}{(\sum_{j=1}^n \text{czas przebywania w stanie } i)^2}$$

Gdzie j = liczba pacjentów, i = DSS dla stanów od 3 do 10. Stąd możemy oszacować średni czas do wystąpienia progresji dla dowolnego stanu DSS jako $1/\lambda_i$, a także wariację równą $\text{Var}(\lambda_i) * (1/\lambda_i^4)$.

W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane w celu oszacowania wartości ryzyka (λ_i) w pracy Tappenden 2001 [51] średnie czasy przebywania w danym stanie DSS wśród pacjentów z SPMS.

Tabela 3. Średni czas przebywania w danym stanie DSS wśród pacjentów z SPMS – naturalny przebieg choroby (BSC)

DSS	Średni czas w stanie DSS (lata)	Wariacja
3	2,60	0,0588
4	1,68	0,0225
5	2,86	0,0594
6	4,15	0,0859
7	5,38	0,2006
8	9,36	1,1516
9	10,74	5,0143

Ze względu na konieczność wyznaczenia wartości ryzyka (λ_i) dla stanów „połówkowych” w skali EDSS (tj. $i \in \{3; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 5,5; 6,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0; 9,5\}$) przyjęto podobnie, jak w pracy Rudick 2005 [46], że średni czas przebywania w danym stanie **EDSS** n lub **EDSS** $n + 0,5$ jest równy połowie średniego czasu przebywania w stanie **DSS** n (patrz Tabela 3; tzn. średni czas do wystąpienia progresji ze stanu **EDSS** n do stanu **EDSS** $n + 0,5$ jest równy dokładnie połowie średniego czasu do wystąpienia progresji ze stanu **DSS** n do stanu **DSS** $n + 1,0$, gdzie $n \in \{3; 4; 5; 6; 7; 8; 9\}$). W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany średni czas przebywania pacjenta w danym stanie EDSS oraz wyznaczone na tej podstawie wartości ryzyka (λ_i).

Tabela 4. Średni czas przebywania w danym stanie EDSS wśród pacjentów z SPMS wraz z obliczoną wartością ryzyka (λ_i) – naturalny przebieg choroby (BSC)

EDSS	Średni czas w stanie EDSS (lata)	Wartości ryzyka* (λ_i) uwzględniona w modelu
3,0	1,300	0,7692
3,5	1,300	0,7692
4,0	0,840	1,1905
4,5	0,840	1,1905
5,0	1,430	0,6993
5,5	1,430	0,6993
6,0	2,075	0,4819
6,5	2,075	0,4819
7,0	2,690	0,3717
7,5	2,690	0,3717
8,0	4,680	0,2137

EDSS	Średni czas w stanie EDSS (lata)	Wartości ryzyka* (λ_i) uwzględniona w modelu
8,5	4,680	0,2137
9,0	5,370	0,1862
9,5	5,370	0,1862

* Wartość obliczona, jako odwrotność średniego czasu w danym stanie EDSS

Na podstawie podanych powyżej wartości ryzyka (λ_i) – patrz Tabela 4 – wykorzystując standardową formułę [11,52,51]: „ $p_t = 1 - \exp(-(\lambda_i) * t)$ ” – gdzie t oznacza długość cyklu w macierzy przejścia – wyznaczono macierz przejścia pomiędzy stanami EDSS. Analogicznie, jak autorzy opracowania Tran 2013 [11] przyjęto, że maksymalny możliwy stopień wzrostu niepełnosprawności w EDSS w skali roku wynosi 4,0 (tj. u pacjenta w danym roku może nastąpić postęp niepełnosprawności, o co najwyżej cztery punkty w skali EDSS). Z uwagi na konieczność wyznaczenia macierzy przejścia dla stanów „połówkowych” EDSS cykl w macierzy przyjęto na poziomie 1/8 roku.

W celu uzyskania macierzy przejścia dla rocznego okresu (roczne prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami EDSS) macierz przejścia dla jednego cyklu (=1/8 roku) została podniesiona do 8 potęgi. Ze względu na obszerność przeprowadzonych kalkulacji w tabeli poniżej przedstawiono otrzymaną macierz przejścia (w skali roku) pomiędzy stanami EDSS obrazującą naturalny przebieg choroby wśród pacjentów z SPMS. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze CUA_Betaferon.xlsx dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 5. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS

Roczne prawdopodobieństwo wo przejścia pomiędzy stanami EDSS dla pacjentów z SPMS	Docelowy EDSS														
	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	
Początkowy EDSS	3,0	0,463	0,374	0,119	0,035	0,007	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	3,5		0,463	0,313	0,162	0,054	0,007	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,0			0,304	0,390	0,249	0,050	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,5				0,304	0,489	0,171	0,034	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,0					0,497	0,363	0,123	0,016	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,5						0,497	0,400	0,091	0,012	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
	6,0							0,618	0,307	0,069	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000
	6,5								0,618	0,322	0,055	0,005	0,000	0,000	0,000
	7,0									0,690	0,262	0,045	0,003	0,000	0,000
	7,5										0,690	0,281	0,027	0,002	0,000
	8,0											0,808	0,175	0,017	0,001
	8,5												0,808	0,177	0,015
	9,0													0,830	0,170
	9,5														1,000

1.3.2.2. Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR)

Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR) w populacji pacjentów z SPMS wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w analizach weryfikacyjnych agencji AOTMiT dla leku Avonex [5] oraz Tecfidera [6] w których

to bazując na pracy Patzold 1982 [41] wyznaczono ARR wśród pacjentów z SPMS w zależności od stanu niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS (patrz Tabela 6). Ze względu na brak wskaźnika ARR dla stanów „połówekowych” tj. **EDSS $n+0,5$** , gdzie $n \in \{3; 4; 5; 6\}$, w niniejszej analizie założono, że wskaźnik ARR dla danego stanu **EDSS $n+0,5$** będzie równy średniej dla stanów „pełnych” tj. **EDSS n** oraz **EDSS $n + 1,0$** . Zgodnie z badaniem Patzold 1982 [41] wskaźnik w grupie pacjentów z EDSS $\geq 7,0$ przyjęto na stałym poziomie 0,340.

Tabela 6. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS

EDSS	ARR na podstawie analiz weryfikacyjnych AOTMIT [5,6]	ARR przyjęte w modelu
3,0	0,875	0,875
3,5	–	0,710
4,0	0,545	0,545
4,5	–	0,535
5,0	0,524	0,524
5,5	–	0,489
6,0	0,453	0,453
6,5	–	0,397
7,0	0,340	0,340
7,5	–	0,340
8,0	0,340	0,340
8,5	–	0,340
9,0	0,340	0,340
9,5	–	0,340

1.3.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy [] odnaleziono dwie randomizowane, opublikowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 [15], NA-SPMS 2004 [53]) z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo. Obie zidentyfikowane próby kliniczne: Europejska i Północno-Amerykańska, dotyczą populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS – ang. secondary progressive multiple sclerosis).

1.3.3.1. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności

W badaniach EU-SPMS 1998 [15] i NA-SPMS 2004 [53] jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności w okresie do 3 lat. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT, a także dla subpopulacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w okresie 2 lat przed włączeniem do badania), która stanowi populację docelową ujętą we wniosku o refundację [30]. Dane dotyczące wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w badaniu EU-SPMS 1998 są przedstawione dla punktu odcięcia (cut off) i dotyczą okresu 893 dni (95% CI: 726; niemożliwe do oszacowania) [30].

W tabeli poniżej zebrano obliczone przez autorów publikacji *post-hoc* (Kappos 2004 [22]) wartości parametrów HR dla obu badań oraz policzone w wyniku metaanalizy tych badań zarówno dla populacji ITT jak i populacji pacjentów z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 (w czasie 2 lat przed włączeniem do badania) – populacja docelowa.

Tabela 7. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs Placebo (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

Populacja	HR (95% CI) [^]			P (test heterogeniczności)	P (dla metaanalizy)	GRADE
	EU-SPMS 1998	NA-SPMS 2004	Metaanaliza			
ITT	0,70 (0,55; 0,88)	0,93 (0,71; 1,22)	0,79 (0,66; 0,93)	0,1123	0,0076	Wysoka
Wyniki dla populacji docelowej (pacjenci z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 w czasie 2 lat przed włączeniem do badania)						
Z rzutami oraz zmianą EDSS>1*	0,44 (0,26; 0,78)	0,60 (0,37; 0,98)	0,53 (0,37; 0,78)	0,4131	0,0006	Wysoka

[^]Dane zaczerpnięte z analizy *post-hoc* zaczerpnięte z publikacji Kappos 2004 [22];

^{*}W okresie 2 lat przed włączeniem do badania

Powyższe wyniki z metaanaliz przedstawionych w publikacji Kappos 2004 [22] wskazują, iż zarówno dla populacji ITT, jak i dla subpopulacji pacjentów z rzutami i zmianą EDSS >1 (wyjściowo) względne ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (INFB-1b) [30]. Względne ryzyko wystąpienia omawianego punktu końcowego w analizowanej populacji docelowej (tj. pacjentów z SPMS z rzutami oraz zmianą EDSS >1) wynosi **0,53** (95% CI: 0,37; 0,78), co oznacza, że ryzyko wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie INFB-1b zmniejszyło się o 47% w porównaniu do tego ryzyka w grupie komparatora. Wynik ten jest znamieny klinicznie [30].

W celu wyznaczenia macierzy przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami EDSS u pacjentów z SPMS poddanych terapii INFB-1b wykorzystano uwzględnione w naturalnym przebiegu choroby wartości ryzyka (λ_i) (patrz Tabela 4), które to zostały przeskalowane współczynnikiem HR wynoszącym **0,53** (patrz Tabela 7; wynik dla populacji docelowej) określającym poziom zmniejszenia ryzyka wystąpienia potwierdzonej progresji niepełnosprawności w grupie osób poddanych terapii INFB-1b w stosunku do osób w grupie komparatora (BSC). W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczone wartości ryzyka (λ_i) w grupie pacjentów poddanych terapii INFB-1b. Wartości HR z przedziału ufności zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 8. Wartość ryzyka (λ_i) – pacjenci z SPMS z populacji docelowej poddani terapii interferonem beta-1b

EDSS	Wartości ryzyka (λ_i) uwzględniona w modelu BSC	Wartości ryzyka (λ_i) uwzględniona w modelu INFB-1b*		
		Analiza podstawowa (HR = 0,53)	Min (HR = 0,37)	Max (HR = 0,78)
3,0	0,7692	0,4077	0,2846	0,6000
3,5	0,7692	0,4077	0,2846	0,6000
4,0	1,1905	0,6310	0,4405	0,9286
4,5	1,1905	0,6310	0,4405	0,9286
5,0	0,6993	0,3706	0,2587	0,5455
5,5	0,6993	0,3706	0,2587	0,5455
6,0	0,4819	0,2554	0,1783	0,3759
6,5	0,4819	0,2554	0,1783	0,3759
7,0	0,3717	0,1970	0,1375	0,2900
7,5	0,3717	0,1970	0,1375	0,2900
8,0	0,2137	0,1132	0,0791	0,1667
8,5	0,2137	0,1132	0,0791	0,1667
9,0	0,1862	0,0987	0,0689	0,1453
9,5	0,1862	0,0987	0,0689	0,1453

* Wartość ryzyka (λ_i) w grupie leczonych INFB-1b obliczono, jako iloczyn oszacowanego hazardu (HR) oraz wartości ryzyka w grupie placebo (BSC)

W tabelach poniżej przedstawiono otrzymane macierze (w zależności od przyjętego poziomu HR; patrz Tabela 8 oraz Tabela 7) przejścia pomiędzy stanami EDSS obrazujące przebieg choroby wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze CUA_Betaferon.xlsx dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 9. Przebieg choroby INFB-1b (analiza podstawowa) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b

Prawdopodobieństwo wo przejścia pomiędzy stanami dla pacjentów z SPMS		Docelowy EDSS													
		3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5
Początkowy EDSS	3,0	0,665	0,278	0,048	0,008	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	3,5		0,665	0,253	0,070	0,012	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,0			0,532	0,349	0,107	0,011	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,5				0,532	0,393	0,068	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,0					0,690	0,262	0,045	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,5						0,690	0,276	0,032	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	6,0							0,775	0,201	0,023	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
	6,5								0,775	0,206	0,018	0,001	0,000	0,000	0,000
	7,0									0,821	0,164	0,015	0,000	0,000	0,000
	7,5										0,821	0,170	0,009	0,000	0,000
	8,0											0,893	0,102	0,005	0,000
	8,5												0,893	0,102	0,005
	9,0													0,906	0,094
	9,5														1,000

Tabela 10. Przebieg choroby INFB-1b (wariant minimalny) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b

Prawdopodobieństwo wo przejścia pomiędzy stanami dla pacjentów z SPMS		Docelowy EDSS													
		3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5
Początkowy EDSS	3,0	0,752	0,218	0,027	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	3,5		0,752	0,204	0,039	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,0			0,644	0,291	0,060	0,004	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,5				0,644	0,316	0,038	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,0					0,772	0,203	0,024	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,5						0,772	0,210	0,017	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	6,0							0,837	0,151	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	6,5								0,837	0,154	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000
	7,0									0,871	0,121	0,007	0,000	0,000	0,000
	7,5										0,871	0,124	0,004	0,000	0,000

Prawdopodobieństwo wo przejścia	Docelowy EDSS														
	8,0	8,5	9,0	9,5											
												0,924	0,073	0,003	0,000
													0,924	0,074	0,002
														0,933	0,067
															1,000

Tabela 11. Przebieg choroby INFB-1b (wariant maksymalny) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b

Prawdopodobieństwo wo przejścia pomiędzy stanami dla pacjentów z SPMS	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	
															Docelowy EDSS
Początkowy EDSS	3,0	0,549	0,342	0,086	0,020	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	3,5		0,549	0,297	0,120	0,030	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,0			0,395	0,389	0,185	0,028	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	4,5				0,395	0,463	0,122	0,018	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,0					0,580	0,327	0,084	0,008	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	5,5						0,580	0,353	0,061	0,006	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	6,0							0,687	0,264	0,045	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000
	6,5								0,687	0,274	0,036	0,003	0,000	0,000	0,000
	7,0									0,748	0,221	0,029	0,001	0,000	0,000
	7,5										0,748	0,233	0,018	0,001	0,000
	8,0											0,846	0,143	0,011	0,000
	8,5												0,846	0,144	0,010
	9,0													0,865	0,135
	9,5														1,000

1.3.3.2. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Autorzy obu włączonych do analizy klinicznej badań (EU-SPMS 1998 [15] i NA-SPMS 2004 [53]) przedstawili wyniki dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) ocenianego w okresie obserwacji do 3 lat ogółem [30]. Poniżej w tabeli zebrano dane dla tego punktu końcowego wraz z obliczonymi średnimi różnicami końcowych ARR.

Tabela 12. Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych ; INFB-1b vs Placebo (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)

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

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Jak można zauważyć na podstawie powyższych wyników, średni ARR zarówno w badaniu EU-SPMS 1998 [15], jak i NA-SPMS 2004 [53] jest znacznie mniejszy w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo [30]. Autorzy badań podają, iż średni roczny wskaźnik rzutów w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (EU-SPMS 1998) i o 43% (NA-SPMS 2004) względem placebo [30]. Jak wiadomo, z upływem czasu (wzrostem zaawansowania choroby) oceniany parametr (ARR) maleje w obu grupach [30]. W badaniu europejskim, zwrócono uwagę na to, iż ARR w obu grupach zmniejsza się z roku na rok podtrzymując efekt leczenia INFB-1b [30].

W niniejszej analizie przyjęto konserwatywnie, że leczenie interferonem beta-1b zmniejsza średni roczny wskaźnik rzutów (ARR) o 30% (tj. RR=0,7; wynik badania EU-SPMS 1998 [15]) względem braku leczenia aktywnego (placebo). W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono wyniki badania NA-SPMS 2004 [53], tj. zmniejszenie ARR na poziomie 43% względem placebo (tj. RR=0,57). W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości roczne wskaźniki rzutów w grupie pacjentów leczonych INFB-1b.

Tabela 13. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS

EDSS	ARR przyjęte w modelu BSC	ARR przyjęte w modelu INFB-1b – analiza podstawowa (RR=0,7)	ARR przyjęte w modelu INFB-1b – analiza wrażliwości (RR=0,57)
3,0	0,875	0,613	0,499
3,5	0,710	0,497	0,405
4,0	0,545	0,382	0,311
4,5	0,535	0,374	0,305
5,0	0,524	0,367	0,299
5,5	0,489	0,342	0,278
6,0	0,453	0,317	0,258
6,5	0,397	0,278	0,226

1.3.4. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

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

Koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunomodulujących (najczęstsze to reakcje w miejscu podania leku oraz objawy grypopodobne) nie zostały uwzględnione w modelu, ponieważ zgodnie z wynikami obserwacji przeprowadzonych w badaniach klinicznych większość z nich została określona jako łagodne i nie wymagające interwencji medycznej (ewentualnie wymagające pewnej modyfikacji w zakresie prowadzonej terapii, jak obniżenie dawki INFB-1b bądź czasowe wycofanie leku) [30,15,53].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

[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 text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.3.4.3. Koszty monitorowania i kwalifikacji do programu

Proponowany program lekowy zakłada przeprowadzanie badań diagnostycznych celem kwalifikacji pacjenta do programu oraz oceny efektów leczenia. Badania oceniające możliwość kontynuacji leczenia w programie miałyby być przeprowadzane każdorazowo po 12 miesiącach terapii, natomiast badania monitorujące przebieg leczenia początkowo co 3, a następnie co 6 miesięcy (z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonywane są co 3 miesiące; patrz załącznik 2.3). Zgodnie z zarządzeniem Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [58] ryczałt roczny za diagnostykę w aktualnych programach leczenia stwardnienia rozsianego wynosi 24 punktu (dotyczy to zarówno programu leczenia I linii, jak i II linii chorych z RRMS). Ze względu na zbliżony zakres badań wykonywanych w ramach proponowanego oraz aktualnie istniejących programów lekowych w niniejszej analizie przyjęto ryczałt roczny na poziomie 24 punktów. Średnią cenę punktu rozliczeniowego przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ [20] na poziomie 52,00 PLN.

Tabela 16. Oszacowany koszt roczny monitorowania i diagnostyki w proponowanym programie lekowym

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt roczny z perspektywy NFZ* [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego	24	52,00	1 248,00 (=24 x 52,00)

* Pacjent nie ponosi kosztów związanych z przeprowadzaniem badań w ramach kwalifikacji oraz monitorowania leczenia INFB-1b

Analogicznie, jak dla kosztów produktu Betaferon® (patrz rozdział 1.3.4.1) w modelu nie zastosowano korekty połowy cyklu dla obliczenia kosztów monitorowania i kwalifikacji w programie. Dokonano jedynie korekty o grupę pacjentów rezygnujących z terapii z powodu działań niepożądanych, grupy pacjentów odmawiających współpracy przy prowadzonym leczeniu (patrz rozdział 1.3.5) oraz o grupę pacjentów u których nastąpił zgon w danym cyklu w modelu. W ramach analizy wrażliwości rozważono korektę połowy cyklu.

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]							
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]							
Perspektywa społeczna [PLN]							
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]							
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]							
Perspektywa społeczna [PLN]							

1.3.5. Prawdopodobieństwa zdarzeń

1.3.5.1. Rezygnacja z terapii interferonem beta-1b z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej [] stwierdzono, że w okresie 3 lat odpowiednio 12,5% (= 45 / 360 pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 [15]) oraz 9% (= 30 / 317 pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 [53]) chorych poddanych terapii interferonem beta-1b zrezygnowało z leczenia na skutek wystąpienia działań niepożądanych.

Korzystając ze standardowej formuły: $p_t = 1 - (1 - p_T)^{t/T}$, (gdzie t – oznacza okres czasu dla którego chcemy wyznaczyć prawdopodobieństwo p_t wystąpienia danego zdarzenia w czasie t , natomiast T – oznacza okres czasu z badania dla którego znane jest prawdopodobieństwo p_T wystąpienia danego zdarzenia), wyznaczono roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii interferonem beta-1b z powodu działań niepożądanych na poziomie: $p_t = 3,84\%$ ($= 1 - (1 - (45+30) / (360+317))^{1/3}$).

1.3.5.2. Rezygnacja z terapii interferonem beta-1b z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta

Analogicznie, jak w rozdziale 1.3.5.1, bazując na pracy EU-SPMS 1998 [15] – w której to w okresie 3 lat 8 pacjentów spośród 360 poddanych leczeniu INFβ-1b zrezygnowało z terapii z powodu braku współpracy oraz wyraźnej odmowy leczenia – obliczono standardową formułą (patrz rozdział 1.3.5.1) roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia z powodu wyraźnego braku współpracy bądź odmowy ze strony pacjenta: $p_t = 0,75\%$ ($= 1 - (1 - 8 / 360)^{1/3}$).

1.3.5.3. Prawdopodobieństwo zgonu

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2013 roku [7]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 1.3.1): 69% kobiet oraz 31% mężczyzn. Dodatkowo analogicznie, jak autorzy analiz ekonomicznych dotyczących RRMS [5,6] w celu uwzględnienia wpływu stwardnienia rozsianego na śmiertelność wykorzystano standaryzowane

współczynniki śmiertelności (SMR) dla chorych z MS w zależności od stopnia niepełnosprawności zaczerpnięte z pracy Pokorski 1997 [42]:

- dla pacjentów z MS z łagodnym stopniem niepełnosprawności (EDSS 3,0-3,5) przyjęto SMR na poziomie 1,60 [42,5,6];
- dla pacjentów z MS z umiarkowanym stopniem niepełnosprawności (EDSS 4,0-6,5) przyjęto SMR na poziomie 1,84 [42,5,6];
- dla pacjentów z MS z ciężkim upośledzeniem ruchowym (EDSS \geq 7,0) przyjęto SMR na poziomie 4,44 [42,5,6].

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku pacjenta z SPMS oraz jego stanu sprawności ocenianego w skali EDSS (wiek początkowy przyjęto zgodnie z charakterystyką pacjentów z SPMS na poziomie 43 lat; patrz rozdział 1.3.1).

Tabela 20.

Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z SPMS w zależności od wieku chorego oraz stopnia sprawności ocenianego w skali EDSS

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu					
	Mężczyźni (populacja ogólna) [7]	Kobiety (populacja ogólna) [7]	Srednia ważona odsetkiem kobiet w populacji docelowej wartość*	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS 3,0-3,5**	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS 4,0-6,5**	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS \geq 7,0**
43	0,00362	0,00122	0,00196	0,00314	0,00361	0,00872
44	0,00399	0,00138	0,00219	0,00350	0,00403	0,00972
45	0,00440	0,00155	0,00243	0,00389	0,00448	0,01080
46	0,00486	0,00174	0,00271	0,00433	0,00498	0,01202
47	0,00537	0,00195	0,00301	0,00482	0,00554	0,01337
48	0,00595	0,00219	0,00336	0,00537	0,00617	0,01490
49	0,00659	0,00244	0,00373	0,00596	0,00686	0,01655
50	0,00729	0,00273	0,00414	0,00663	0,00762	0,01840
51	0,00805	0,00304	0,00459	0,00735	0,00845	0,02039
52	0,00887	0,00337	0,00508	0,00812	0,00934	0,02253
53	0,00976	0,00374	0,00561	0,00897	0,01032	0,02489
54	0,01070	0,00415	0,00618	0,00989	0,01137	0,02744
55	0,01170	0,00458	0,00679	0,01086	0,01249	0,03014
56	0,01277	0,00505	0,00744	0,01191	0,01370	0,03305
57	0,01390	0,00556	0,00815	0,01303	0,01499	0,03617
58	0,01509	0,00610	0,00889	0,01422	0,01635	0,03946
59	0,01635	0,00668	0,00968	0,01548	0,01781	0,04297
60	0,01768	0,00729	0,01051	0,01682	0,01934	0,04667
61	0,01906	0,00794	0,01139	0,01822	0,02095	0,05056
62	0,02050	0,00863	0,01231	0,01970	0,02265	0,05466
63	0,02200	0,00935	0,01327	0,02123	0,02442	0,05893
64	0,02355	0,01011	0,01428	0,02284	0,02627	0,06339
65	0,02517	0,01091	0,01533	0,02453	0,02821	0,06807
66	0,02686	0,01176	0,01644	0,02631	0,03025	0,07300
67	0,02865	0,01267	0,01762	0,02820	0,03243	0,07825
68	0,03056	0,01365	0,01889	0,03023	0,03476	0,08388
69	0,03262	0,01473	0,02028	0,03244	0,03731	0,09002
70	0,03489	0,01595	0,02182	0,03491	0,04015	0,09689
71	0,03741	0,01735	0,02357	0,03771	0,04337	0,10464
72	0,04022	0,01899	0,02557	0,04091	0,04705	0,11354
73	0,04337	0,02094	0,02789	0,04463	0,05132	0,12385
74	0,04689	0,02327	0,03059	0,04895	0,05629	0,13583
75	0,05084	0,02604	0,03373	0,05396	0,06206	0,14975
76	0,05523	0,02933	0,03736	0,05977	0,06874	0,16587
77	0,06008	0,03317	0,04151	0,06642	0,07638	0,18431
78	0,06542	0,03760	0,04622	0,07396	0,08505	0,20524

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu					
	Mężczyźni (populacja ogólna) [7]	Kobiety (populacja ogólna) [7]	Srednia ważona odsetkiem kobiet w populacji docelowej wartość*	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS 3,0-3,5**	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS 4,0-6,5**	Pacjenci z SPMS w stanie EDSS ≥ 7,0**
79	0,07124	0,04266	0,05152	0,08243	0,09480	0,22875
80	0,07755	0,04833	0,05739	0,09182	0,10559	0,25480
81	0,08436	0,05462	0,06384	0,10214	0,11746	0,28345
82	0,09166	0,06154	0,07088	0,11340	0,13041	0,31469
83	0,09949	0,06908	0,07851	0,12561	0,14445	0,34857
84	0,10785	0,07725	0,08674	0,13878	0,15959	0,38511
85	0,11678	0,08607	0,09559	0,15294	0,17589	0,42442
86	0,12633	0,09560	0,10513	0,16820	0,19343	0,46676
87	0,13650	0,10585	0,11535	0,18456	0,21225	0,51216
88	0,14737	0,11690	0,12635	0,20215	0,23248	0,56097
89	0,15899	0,12883	0,13818	0,22109	0,25425	0,61352
90	0,17131	0,14157	0,15079	0,24126	0,27745	0,66950
91	0,18456	0,15545	0,16447	0,26316	0,30263	0,73027
92	0,19857	0,17024	0,17902	0,28644	0,32940	0,79486
93	0,21336	0,18597	0,19446	0,31114	0,35781	0,86341
94	0,22890	0,20262	0,21077	0,33723	0,38781	0,93580
95	0,24522	0,22019	0,22795	0,36472	0,41943	1,01209
96	0,26228	0,23868	0,24600	0,39359	0,45263	1,09222
97	0,28008	0,25805	0,26488	0,42381	0,48738	1,17606
98	0,29860	0,27829	0,28459	0,45534	0,52364	1,26356
99	0,31781	0,29936	0,30508	0,48813	0,56135	1,35455
100	0,33768	0,32120	0,32631	0,52209	0,60041	1,44881

* Obliczono, jako suma iloczynów: (roczne prawdopodobieństwa zgonu u mężczyzn x odsetek mężczyzn w populacji docelowej) + (roczne prawdopodobieństwa zgonu u kobiet x odsetek kobiet w populacji docelowej)

** Przeskalowane odpowiednim współczynnikiem dla danej grupy pacjentów (odpowiednio 1,60 dla EDSS 3,0-3,5; 1,84 dla EDSS 4,0-6,5 oraz 4,44 dla EDSS ≥ 7,0)

1.3.6. Compliance

Na podstawie danych z publikacji Unger 2001 [55] około 75% pacjentów leczonych interferonem beta-1b ukończyło badanie NA-SPMS 2004 [53] stosując nadal INFB-1b – w tej grupie pacjentów podano 95% przewidzianych dawek INFB-1b. Analogiczny (94,3%) współczynnik określający stopień przyjmowania interferonu beta-1b w ostatnim miesiącu wśród pacjentów z MS w Hiszpanii uzyskano w badaniu Fernandez 2012 [16]. Na podstawie powyższych danych oraz ze względu na charakter prowadzonego leczenia (w ramach programu lekowego) w modelu przyjęto compliance na poziomie 95%. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono odpowiednio 86% compliance (na podstawie badania Agashivala 2013 [1]) oraz 100% (przyjęcie wszystkich dawek leku w danym okresie czasu).

1.3.7. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*) [3]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z SPMS przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*), *CRD* oraz *Cochrane*. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto

wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu znajduje się w rozdziale 2.2.2.

Spśród włączonych do przeglądu 13 publikacji tylko w czterech publikacjach: Jones 2013 [21], Kobelt 2002 [25], Nikfar 2013 [34] oraz Forbes 1999 [19] wyszczególniono dane dla pacjentów z SPMS. Przedstawienie wartości użyteczności w powyższych pracach dla różnego „zgrupowania” w zakresie skali EDSS uniemożliwia w sposób prosty wykorzystania w modelu CUA. W pozostałych pracach pacjenci z SPMS stanowili pewien odsetek osób badanych. Nie zidentyfikowano pracy w której podano by wartości użyteczności dla każdego z rozpatrywanych stanów w modelu EDSS 3,0 – EDSS 9,5 (patrz rozdział 2.2.2). Najbardziej zbliżony zakres danych dla rozważanych stanów w modelu wraz z najliczniejszą grupą osób badanych przedstawiono w pracy Orme 2007 [40] zidentyfikowanej na podstawie przeglądu Naci 2010 [32].

W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie zasobów Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT [9] w celu wyszukania analiz HTA dotyczących stwardnienia rozsianego. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano analizę ekonomiczną Dworakowska 2014 [14], w której to przedstawiono dane z badań fumarynu dimetylu obejmujące łącznie 10 240 obserwacji oraz dane z badania Orme 2007 [40] dla pacjentów z SPMS (autorzy pracy Dworakowska 2014 [14] uzyskali dostęp do danych pierwotnych z badania Orme 2007 [40]).

Tabela 21. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów na podstawie pracy Dworakowska 2014 [14]

Populacja / Skala	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS						
	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0
SPMS (brak rzutów) / EQ-5D	0,6509	0,5816	0,5005	0,4118	0,3	-0,0413	-0,2138
SPMS (z rzutem choroby) / EQ-5D	0,6418	0,5725	0,4913	0,4027	0,2909	-0,0505	-0,2229
Wartości użyteczności – badanie Orme 2007 [40]							
(autorzy analizy Dworakowska 2014 [14] uzyskali dostęp do danych pierwotnych z badania Orme 2007 [40])							
SPMS (brak rzutów) / EQ-5D	0,568	0,61	0,514	0,451	0,393	-0,051	-0,195
SPMS (z rzutem choroby) / EQ-5D	0,559	0,601	0,505	0,442	0,384	-0,06	-0,204

Dość zaskakujący wzrost wartości użyteczności w grupie pacjentów z EDSS 4,0 względem grupy z EDSS 3,0 przedstawiony w pracy Orme 2007 [40] prawdopodobnie wynika z niedoszacowania wartości dla EDSS 3,0 powstałego na skutek znacznie mniejszej liczby pacjentów z EDSS 3,0 względem EDSS 4,0 (odpowiednio 77 oraz 193 pacjentów [40]). W odnalezionych pozostałych pracach w ramach przeglądu nie zidentyfikowano podobnego przypadku wzrostu wartości użyteczności wraz ze wzrostem stopnia niepełnosprawności (patrz rozdział 2.2.2).

Ze względu na prawdopodobne niedoszacowanie wartości użyteczności dla EDSS 3,0 w pracy Orme 2007 [40] w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na wykorzystanie wartości użyteczności z analizy Dworakowska 2014 [14]. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z pracy Orme 2007 [40] (patrz Tabela 23). Brakujące wartości użyteczności dla stanów „połówkowych” **EDSS $n + 0,5$** oszacowano, jako średnia wartość użyteczności dla stanów **EDSS n** oraz **EDSS $n + 1,0$** . Analogicznie, jak autorzy pracy Tappenden 2006 [52] dla stanu **EDSS 9,5** przyjęto wartość $-0,594$ [18] (pacjent znajdujący się w stanie **EDSS 9,5** spełnia wszystkie kryteria „najgorszego” stanu w skali EQ-5D [18]; wartość przyjęta zarówno w grupie pacjentów z rzutem, jak i bez rzutu). Podobnie, jak w pracy Dworakowska 2014 [14] spadek użyteczności związany z pojedynczym rzutem choroby przyjęto na poziomie 0,009 [14]. W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w ramach niniejszej analizy wartości użyteczności dla poszczególnych stanów EDSS. W celu oszacowania wartości użyteczności u pacjentów leczonych interferonem beta-1b oraz pacjentów w grupie jedynie leczenia objawowego (BSC) wykorzystano średnioroczny wskaźnik rzutów w danej grupie pacjentów (patrz Tabela 6 oraz Tabela 13). Przykładowo w grupie pacjentów w stanie EDSS 3,0 poddanych terapii INFB-1b roczny wskaźnik rzutów wynosi 0,613 (patrz Tabela 13), stąd średnia wartość użyteczności dla pacjentów

poddanych terapii INFB-1b wynosi: $0,645 = 0,6509 - 0,613 \times 0,009$. Analogicznie, w grupie pacjentów z EDSS 3,0 poddanych jedynie leczeniu objawowemu (BSC) średnioroczny wskaźnik rzutów wynosi 0,875, stąd średnia wartość użyteczności dla pacjentów leczonych objawowo (BSC) wynosi: $0,643 = 0,6509 - 0,875 \times 0,009$.

Tabela 22. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA

Populacja	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS													
	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy podstawowej (na podstawie Dworakowska 2014 [14])														
SPMS – INFB-1b	0,645	0,612	0,578	0,538	0,497	0,453	0,409	0,353	–*	–*	–*	–*	–*	–*
SPMS – BSC	0,643	0,610	0,577	0,536	0,496	0,452	0,408	0,352	0,297	0,126	-0,044	-0,131	-0,217	-0,597

* Tylko pacjent w stanie EDSS 3,0 – 6,5 może zostać poddany terapii interferonem beta-1b w ramach programu. W przypadku progresji pacjenta do stanu EDSS $\geq 7,0$ zgodnie z kryteriami zawartymi w programie lekowym leczenie nie może zostać przedłużone (patrz załącznik 2.3) i pacjent zostaje objęty leczeniem objawowym (BSC).

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w modelu po zakończeniu lub rezygnacji z leczenia interferonem beta-1b prawdopodobieństwo wystąpienia rzutu oraz progresji choroby wzrasta do poziomu, który występuje w grupie pacjentów niestosujących terapii INFB-1b („naturalny przebieg choroby” z leczeniem objawowym), stąd u pacjenta kończącego terapię INFB-1b z uwagi na objęcie jedynie leczeniem objawowym (BSC) wartość użyteczności jest identyczna jak w grupie BSC. Przykładowo pacjent w stanie EDSS 3,0 rozpoczyna terapię w ramach programu, lecz ze względu na progresję choroby do poziomu EDSS 4,0 leczenie nie zostaje przedłużone o kolejny rok, wartość użyteczności u tego pacjenta jest tożsama z wartością dla pacjenta leczonego tylko objawowo w stanie EDSS 4,0 (SPMS–BSC; patrz Tabela 22).

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano:

1. Dane z pracy Orme 2007 [40];
2. Rozważono spadek użyteczności związany z rzutem choroby wyznaczony w oparciu o pracę Orme 2007 [40] (0,071) oraz średni czasu trwania pojedynczego rzutu choroby (77,2 dni; grupa placebo z badania NA-SPMS [53]). Średni spadek użyteczności związany z rzutem wynosi 0,01498 ($=0,071 \times 77,2 \text{ dni} / 365 \text{ dni}$);
3. Brak wpływu wystąpienia rzutu na spadek wartości użyteczności (0,000). Wartość użyteczności u danego pacjenta w stanie EDSS leczonego interferonem beta-1b analogiczna jak u pacjenta leczonego jedynie objawowo (BSC) (wartość w grupie SPMS-INFB-1b identyczna, jak w grupie SPMS-BSC; patrz Tabela 23).

Tabela 23. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA – analiza wrażliwości

Populacja	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS													
	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5
Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy wrażliwości – na podstawie Orme 2007 [40]														
SPMS – INFB-1b	0,562	0,585	0,607	0,559	0,511	0,479	0,448	0,420	–*	–*	–*	–*	–*	–*
SPMS – BSC	0,560	0,583	0,605	0,557	0,509	0,478	0,447	0,418	0,390	0,168	-0,054	-0,126	-0,198	-0,594
Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy wrażliwości – spadek użyteczności związany z rzutem choroby na podstawie Orme 2007 [40] z uwzględnieniem średniego czasu trwania rzutu na podstawie NA-SPMS [53]														
SPMS – INFB-1b	0,642	0,609	0,576	0,535	0,495	0,451	0,407	0,352	–*	–*	–*	–*	–*	–*
SPMS – BSC	0,638	0,606	0,573	0,533	0,493	0,449	0,405	0,350	0,295	0,124	-0,046	-0,133	-0,219	-0,594

Populacja	Stoień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS														
	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	
Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy wrażliwości – brak wpływu wystąpienia rzutu choroby na wartość użyteczności															
SPMS – INFB-1b	0,651	0,616	0,582	0,541	0,501	0,456	0,412	0,356	–*	–*	–*	–*	–*	–*	
SPMS – BSC	0,651	0,616	0,582	0,541	0,501	0,456	0,412	0,356	0,300	0,129	-0,041	-0,128	-0,214	-0,594	

* Tylko pacjent w stanie EDSS 3,0 – 6,5 może zostać poddany terapii interferonem beta-1b w ramach programu. W przypadku progresji pacjenta do stanu EDSS \geq 7,0 zgodnie z kryteriami zawartymi w programie lekowym leczenie nie może zostać przedłużone (patrz załącznik 2.3) i pacjent zostaje objęty leczeniem objawowym (BSC).

Bazując na wynikach pracy Orme 2007 [40] wpływ na wartość użyteczności ma w głównej mierze stopień niepełnosprawności chorego (oceniany w skali EDSS), postać choroby (pacjenci z SPMS mają nieznacznie niższy wskaźnik użyteczności) oraz wystąpienie rzutu choroby. Nie wykazano wpływu stosowania leczenia immunomodulującego (m.in. interferonem beta-1b) na obniżenie wartości użyteczności [40]. Dodatkowo zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [44] większość działań niepożądanych wystąpiła w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii (w kolejnych miesiącach leczenia częstość występowania działań niepożądanych stopniowo zmniejszała się). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (patrz załącznik 2.3) możliwe jest włączenie do programu pacjentów dotychczas leczonych w ramach istniejących programów lekowych dla pacjentów z RRMS, u których nastąpiło przejście z fazy RRMS do fazy SPMS.

W związku z powyższym grupa pacjentów, którzy kontynuują terapię immunologiczną rozpoczętą w ramach programu dla RRMS nie powinna odczuwać zauważalnego obniżenia jakości życia związanego z terapią INFB-1b. Ponadto zgodnie z przeprowadzonym badaniem wśród polskich pacjentów źle toleruje leczenie immunomodulujące tylko 7,9% badanych, zaś bardzo źle 1%, natomiast pozostali pacjenci dobrze tolerują terapię (60,1%) bądź też tolerancja jest neutralna (31%) [10].

Na podstawie powyższych danych, analogicznie jak autorzy opracowania Tran 2013 [11] w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b.

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [56] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [38] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w

wysokości 39 859 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 24. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NIFZ / wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NIFZ / wspólna [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	1 248,00 / 1 248,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy. Koszt wyznaczono w oparciu o koszty monitorowania i diagnostyki w aktualnie istniejących programach dla pacjentów z RRMS (brak znaczących różnic w zakresie przeprowadzanych badań pomiędzy proponowanym, a istniejącym programem; patrz rozdział 1.3.4.3)
Koszt leczenia rzutów choroby	3 640,00 / 3 640,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy. Koszt wyznaczono w oparciu o obowiązujące zarządzenie prezesa NIFZ (patrz rozdział 1.3.4.4)
Koszt leczenia objawowego (BSC) w zależności od stanu chorego ocenianego w skali EDSS	Patrz Tabela 18	Wzrost/spadek poszczególnych wartości o odpowiednio ± 20% (patrz Tabela 19)	Koszt leczenia objawowego w zależności od stanu EDSS chorego został oszacowany na podstawie najbardziej aktualnych danych kosztowych [49.4]. Arbitralnie przyjęto szeroki zakres zmienności w celu oceny wpływu parametru na wyniki modelowania.
Parametry dotyczące skuteczności			
Progresa choroby wśród chorych poddanych terapii BSC	Patrz Tabela 5	Nie dotyczy	Macierz przejścia dla naturalnego przebiegu choroby wyznaczona na podstawie danych zamieszczonych w pracy Tappenden 2001 [5.1] (na podstawie rejestru London Ontario)
Progresa choroby wśród chorych poddanych terapii INFβ-1b	Patrz Tabela 9	Patrz Tabela 10 oraz Tabela 11	Nowe macierze przejścia wyznaczono bazując na skrajnych wartościach HR obliczonych w ramach analizy klinicznej [REDAKTOWANE] (patrz rozdział 1.3.3.1)
Średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie leczonych BSC	Patrz Tabela 6	Nie dotyczy	Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR) w populacji pacjentów z SPMS wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w analizach weryfikacyjnych agencji AOTMiT [5.6] (bazując na pracy Patzold 1982 [4.1])
Średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie leczonych INFβ-1b	Patrz Tabela 13	Patrz Tabela 13	W ramach analizy wrażliwości rozważono RR na poziomie 0,57 bazując na obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej [REDAKTOWANE] (patrz rozdział 1.3.3.2)
Użyteczności stanów zdrowia			
Wartość użyteczności w zależności od stanu chorego ocenianego w skali EDSS	Patrz Tabela 22	Patrz Tabela 23	Wartości użyteczności rozważone w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu baz danych medycznych oraz serwisów internetowych (m.in. Biuletynu informacji publicznej AOTMiT [9]) – patrz rozdział 1.3.7
Pozostałe parametry			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza ekonomiczna

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ / wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ / wspólna [PLN]	Komentarz / uzasadnienie, zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Wiek początkowy chorego włączanego do programu lekowego	43 lata	41 lat oraz 47 lat	Wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badań włączonych do przeglądu lekowego EU-SPMS 1998 [15], NA-SPMS 2004 [53] (patrz rozdział 1.3.1)
Odszetek kobiet w populacji pacjentów z SPMS	69%	58,1%	Wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badań włączonych do przeglądu lekowego EU-SPMS 1998 [15], NA-SPMS 2004 [53] (patrz rozdział 1.3.1)
Stan neurologiczny pacjentów	Patrz Tabela 2	Patrz Tabela 2	Wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badania NA-SPMS 2004 [53] oraz z pracy Kułakowska 2010 [29] (patrz rozdział 1.3.1)
Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii INFB-1b z powodu zdarzeń niepożądanych	3,84%	0,00%	Arbitralnie przyjęto przetestowanie braku uwzględnienia rezygnacji z terapii przed zakończeniem 12 miesięcznego cyklu terapeutycznego w ramach programu lekowego na wyniki modelowania (zgodnie z kryteriami zawartymi w opisie programu; patrz rozdział 2.3)
Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta	0,75%	0,00%	Arbitralnie przyjęto przetestowanie braku uwzględnienia rezygnacji z terapii przed zakończeniem 12 miesięcznego cyklu terapeutycznego w ramach programu lekowego na wyniki modelowania (zgodnie z kryteriami zawartymi w opisie programu; patrz rozdział 2.3)
Prawdopodobieństwo zgonu	Patrz Tabela 20	Nie dotyczy	Prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono w oparciu o dane GLUS dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej skorygowane współczynnikiem SMR dla chorych z MS (patrz rozdział 1.3.5.3)
Współczynnik compliance	95%	86% oraz 100%	Wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badania Agashivala 2013 [1] oraz przyjmując maksymalną możliwą wartość współczynnika (pełne stosowanie się do zaleceń lekarskich) – patrz rozdział 1.3.6
Korekta połowy cyklu	Zastosowano korektę połowy cyklu do kosztów oraz efektów – z wyjątkiem kosztów leczenia produktem Betaferon® oraz kosztów monitorowania i diagnostyki terapii (patrz rozdziały 1.3.4.1 oraz 1.3.4.3).	Rozważono korektę połowy cyklu dla kosztów interferonu beta-1b oraz kosztów monitorowania i diagnostyki	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [3] oraz w celu oceny wpływu na wyniki modelowania (patrz rozdziały 1.3.4.1 oraz 1.3.4.3).
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [3] i Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [45] / Na podstawie Wytycznych [3]
Horyzont czasowy w modelu	Dożywotni	10 lat	Wartość przyjęta zgodnie z 10 letnim okresem trwania badania Kuhle 2010 [28] na grupie pacjentów z pracy EU-SPMS [15]
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [56] / Wartość ustalona urzędowo

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
				-	-

1.7. Wyniki analizy koszty-użyteczność

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do komparatora.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{Interwencja} - \text{koszt}_{Komparator}}{\text{efekt}_{Interwencja} - \text{efekt}_{Komparator}}$$

Tabela 26. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ			
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR				

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem.

W przypadku

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Tabela 27. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC

Strategia leczenia	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]				

Strategia leczenia				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Inkrementalny współczynnik koszty/żyteczność ICUR				

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (budżet NFZ + pacjent) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem.

1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono następujące warianty (szczegółowo opisane w rozdziale 1.5):

- 1) Koszt leczenia objawowego - EDSS - spadek o 20%
- 2) Koszt leczenia objawowego - EDSS - wzrost o 20%
- 3) Progresja choroby wśród chorych poddanych terapii INFB-1b - minimalny HR
- 4) Progresja choroby wśród chorych poddanych terapii INFB-1b - maksymalny HR
- 5) Średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie leczonych INFB-1b - RR = 0,57
- 6) Wartość użyteczności na podstawie badania Orme 2007
- 7) Spadek użyteczności związany z rzutem choroby w oparciu o pracę Orme 2007 oraz badanie NA-SPMS
- 8) Brak różnic w zakresie wartości użyteczności dla danego EDSS pomiędzy INFB-1b, a BSC (brak wpływu wystąpienia rzutu choroby na obniżenie wartości użyteczności)
- 9) Średni wiek chorego rozpoczynającego terapię w ramach programu na poziomie 41 lat
- 10) Średni wiek chorego rozpoczynającego terapię w ramach programu na poziomie 47 lat
- 11) Odsetek kobiet w populacji docelowej chorych z SPMS na poziomie 58,1%
- 12) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie NA-SPMS (grupa placebo)
- 13) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie NA-SPMS (grupa INFB-1b)
- 14) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS - badanie Kułakowska 2010
- 15) Compliance na poziomie 86%
- 16) Compliance na poziomie 100%
- 17) Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii INFB-1b z powodu zdarzeń niepożądanych na poziomie 0,00%

- 18) Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta na poziomie 0,00%
- 19) Korekta połowy cyklu uwzględniona dla kosztów interferonu-beta-1b oraz kosztów monitorowania terapii
- 20) Stopy dyskontowe: koszty 5%, efekty 5%
- 21) Stopy dyskontowe: koszty 5%, efekty 0%
- 22) Stopy dyskontowe: koszty 0%, efekty 0%
- 23) Horyzont czasowy analizy: 10 lat
- 24) Rozważenie perspektywy społecznej – wariant dodatkowy analizy wrażliwości (wyniki przedstawione w oddzielnym wierszu; patrz Tabela 28)

Wyniki analizy wrażliwości (patrz tabela poniżej) wykazały stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy podstawowej (leczenie produktem Betaferon® w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostaje nadal opcją efektywną kosztowo). Jedynie w przypadku uwzględnienia maksymalnej wartości HR dla progresji choroby (podpunkt 4 analizy wrażliwości) oraz przyjęcia 10 letniego horyzontu czasowego analizy (podpunkt 23 analizy wrażliwości) współczynnik ICUR wyniósł ponad 200 000 PLN. W przypadku uwzględnienia stóp dyskontowych na poziomie 5% dla kosztów oraz 5% dla efektów współczynnik ICUR jest nieznacznie powyżej progu.

1.7.3. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [45]

██████████ w rozważanej populacji docelowej (pacjenci w czynnym stadium SPMS spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego Programu Lekowego – patrz załącznik 2.3) stosuje się jedynie leczenie objawowe wraz z ewentualnym leczeniem rzutów choroby (metyloprednizolon, prednizon). Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonymi rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b [48].

W procesie systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej ██████████ odnaleziono dwie randomizowane, opublikowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 [15] oraz NA-SPMS 2004 [53]) w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo (BSC). W populacji docelowej (pacjenci z SPMS z rzutami i zmianą EDSS >1 na 24 miesiące przed włączeniem do leczenia INFB-1b) względne ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (INFB-1b) [30]. Analogicznie średni ARR zarówno w badaniu EU-SPMS 1998 [15], jak i NA-SPMS 2004 [53] jest znacznie mniejszy w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo [30]. Autorzy powyższych badań podają, iż średni roczny wskaźnik rzutów w grupie interferonu beta-1b został ogółem zmniejszony o ok. 30% (EU-SPMS 1998) i o 43% (NA-SPMS 2004) względem placebo [30].

Zgodnie z definicją technologii medycznej w rozumieniu ustawy o świadczeniach [57] oraz na podstawie powyższych informacji nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [56].

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interferonu beta-1b w populacji pacjentów z SPMS.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową INFB-1b, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

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

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 23.01.2015 r (wyszukiwanie w powyższych bazach zostało przeprowadzone przez jednego z autorów analizy klinicznej [REDAKTOWANE]).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

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

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy MeSH wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono do przeglądu 13 prac (szczegółową charakterystykę przedstawiono w rozdziale 2.1.2)

1.9. Ograniczenia analizy

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

Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest niezmienność skuteczności leku w czasie (tzn. przyjęto, że skuteczność interferonu beta-1b jest stała w czasie). Bazując na danych z badań włączonych do analizy klinicznej [REDAKTOWANE] można wywnioskować, iż w zakresie ograniczenia progresji ocenianej w skali EDSS efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym. Praca Kuhle 2006 [28] przedstawia wyniki 10-letniej obserwacji grupy pacjentów z badania EU-SPMS [15]: autorzy rozważanego opracowania

stwierdzają, iż po 10 latach obserwacji przewaga w zakresie ograniczenia progresji w grupie pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do leczenia aktywnego (INFB-1b) względem pacjentów pierwotnie zakwalifikowanych do grupy placebo pozostaje nadal zauważalna. Ponadto zapisy proponowanego programu lekowego (patrz załącznik 2.3) uniemożliwiają kontynuację terapii INFB-1b u pacjentów u których w danym roku nastąpiła wyraźna progresja oceniana w skali EDSS, stąd z dużym prawdopodobieństwem grupa pacjentów kontynuująca leczenie INFB-1b uzyska najlepszy z możliwych efekt terapeutyczny.

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

Analogicznie, jak w analizach Tran 2013 [11] oraz Tappenden 2006 [52], w celu modelowania progresji choroby ocenianej w skali EDSS posłużono się danymi z bazy London Ontario zamieszczonymi w pracy Tappenden 2001 [51]. Pomimo braku adekwatnych danych dla populacji polskich pacjentów z SPMS oparcie się na wspomnianej pracy stanowi główny atut rozważanego modelu (dane z bazy London Ontario są bardzo często wykorzystywane w analizach CUA dotyczących stwardnienia rozsianego).

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

W celu oszacowania kosztów leczenia objawowego w zależności od stanu sprawności pacjenta ocenianej w skali EDSS posłużono się najbardziej aktualnymi analizami kosztów leczenia MS w Polsce [49,4]. Koszty zostały oszacowane na podstawie grupy czeskich pacjentów z MS, jednakże można przypuszczać, iż różnice w zakresie organizacji systemów opieki zdrowotnej w Polsce oraz Czechach nie wpływają w sposób wyraźny na dokładność oszacowań. Wydaje się wręcz wysoce prawdopodobne, iż ze względu na znacznie większy wskaźnik hospitalizacji i wizyt lekarskich w Polsce w porównaniu z Czechami oszacowane koszty na podstawie danych czeskich mogą w sposób zauważalny zaniżyć rzeczywiste koszty w leczeniu MS w Polsce (w ramach analizy wrażliwości rozważono wariant zakładający ponad 20% wzrost w zakresie kosztów leczenia objawowego; patrz Tabela 19).

Podobnie jak autorzy opracowania Tran 2013 [11], w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b. Bazując na wynikach pracy Orme 2007 [40] wpływ na wartość użyteczności ma w głównej mierze stopień niepełnosprawności chorego (oceniany w skali EDSS), postać choroby (pacjenci z SPMS mają nieznacznie niższy wskaźnik użyteczności) oraz wystąpienie rzutu choroby. Nie wykazano wpływu stosowania leczenia immunomodulującego (m.in. interferonem beta-1b) na obniżenie wartości użyteczności [40]. Dodatkowo zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [44] większość działań niepożądanych wystąpiła w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii (w kolejnych miesiącach leczenia częstość występowanie działań niepożądanych stopniowo zmniejszała się). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (patrz załącznik 2.3) możliwe jest włączenie do programu pacjentów dotychczas leczonych w ramach istniejących programów lekowych dla pacjentów z RRMS, u których nastąpiło przejście z fazy RRMS do fazy SPMS. [REDACTED] wśród wszystkich chorych włączonych do nowego programu prawdopodobnie [REDACTED] mogą stanowić pacjenci dotychczas leczeni w ramach istniejących programów lekowych (dla RRMS). W związku z powyższym grupa pacjentów, którzy kontynuują terapię immunologiczną rozpoczętą w ramach programu dla RRMS nie powinna odczuwać zauważalnego obniżenia jakości życia związanego z terapią INFB-1b. Ponadto w ramach dodatkowych kalkulacji możliwych do przeprowadzenia w modelu CUA uwzględnienie spadku użyteczności na poziomie 0,05 u 30% pacjentów leczonych INFB-1b (bazując na danych przedstawionych w pracy Tappenden 2001 [51]) w każdym roku prowadzonej terapii (w pracy Prosser 2004 [43] spadek użyteczności dotyczył tylko pierwszych 6 miesięcy terapii), nie zmienia wniosków niniejszej analizy (interferon beta-1b jest strategią efektywną kosztowo).

Zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [44] jednym z głównych powodów rezygnacji z kontynuacji terapii interferonem beta-1b był brak skuteczności prowadzonego leczenia, stąd wydaje się wysoce prawdopodobne przeszacowanie kosztów terapii INFB-1b (patrz rozdział 1.3.4.1) oraz kosztów monitorowania i diagnostyki (patrz rozdział 1.3.4.3) uwzględnionych w ramach analizy podstawowej. W analizie wrażliwości sprawdzono wpływ uwzględnienia korekty połowy cyklu na wyniki: efektem zastosowania korekty jest zauważalne ograniczenie kosztów po stronie interwencji.

Ponadto w ramach analizy podstawowej rozpatrzono współczynnik *compliance* na poziomie 95% (patrz rozdział 1.3.6), wskazujący na praktycznie pełne stosowanie się do zaleceń lekarskich (zmniejszone przyjęcie dawek leków mogło wynikać głównie z zapomnienia ze strony pacjenta bądź też konieczności tymczasowego odstawienia leku zgodnie ze wskazaniami lekarskimi [12]). W praktyce może się okazać, iż tylko pacjenci odnoszący korzyści (tj. u których maksymalny stopień progresji w danym roku leczenia wyniósł 0,5 punktu w skali EDSS) przyjmują niemal wszystkie przewidziane dawki leku (95%). Natomiast z dużym prawdopodobieństwem część chorych, u których w danym roku wystąpiła wyraźna progresja (uniemożliwiająca przedłużenie leczenia INFB-1b o kolejny rok; patrz załącznik 2.3) bądź też poważne działania niepożądane może zdecydować się na czasowe albo stałe odstawienie leku, wówczas stopień zużycia INFB-1b w danym roku w tej grupie pacjentów może być bardzo niski. Wykorzystany w ramach analizy wrażliwości współczynnik *compliance* na poziomie 86% [1] wydaje się być wiarygodnym wskaźnikiem obrazującym stopień średniego zużycia leku na pacjenta (tzn. pacjenci odnoszący korzyść z terapii przyjmują praktycznie wszystkie dawki leku, natomiast pacjenci z wyraźną progresją w trakcie danego roku leczenia stopniowo rezygnują z przyjmowania leku, tym samym zmniejszając stopień: *średniego zużycia leku w danym roku / pacjenta*). Na podstawie powyższych informacji konserwatywne przyjęcie w analizie podstawowej współczynnika *compliance* na poziomie 95% potencjalnie przeszacowuje koszty ponoszone na zakup produktu Betaferon® (tym samym przeszacowuje koszty po stronie komparatora).

1.10. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

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

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interferonu beta-1b w populacji pacjentów z SPMS. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 13 publikacji włączonych do przeglądu: w 9 pracach populacja SPMS została uwzględniona jedynie w procesie modelowania (tzn. pacjent z postacią rzutowo-remisyjną MS rozpoczyna terapię i w ramach progresji może przejść do postaci SPMS), natomiast cztery prace: Forbes 1999 [19], Kobelt 2000 [25], Kobelt 2002 [26] oraz Touchette 2003 [54] bezpośrednio dotyczyły populacji pacjentów z SPMS. W analizie Forbes 1999 [19] (koszt/QALY wyniósł ponad 1 mln £) uwzględniono stosunkowo krótki 30 miesięczny horyzont analizy oraz tylko niektóre składowe kosztów związanych z terapią MS. W pracach Kobelt 2000 [25] (koszt/QALY wyniósł od 39 tys. \$ do około 62 tys. \$) oraz Kobelt 2002 [26] (koszt/QALY wyniósł 25 700\$) skonstruowano model Markowa bazując na danych z badania EU-SPMS, jednakże prace dotyczyły populacji wszystkich pacjentów z SPMS. W badaniu Touchette 2003 [54] (koszt/QALY \$338 738 z perspektywy płatnika oraz 245 700 \$ z perspektywy społecznej) skonstruowano model Markowa z 3-miesięcznym cyklem (horyzont 10 lat). Należy zauważyć, iż w powyższych analizach nie uwzględniono dożywotnego horyzontu czasowego, zaś rozpatrzona populacja pacjentów z SPMS w sposób znaczący odbiega od rozważanej w ramach niniejszej analizy populacji docelowej (pacjenci z czynną postacią SPMS z rzutami oraz zmianą w zakresie EDSS > 1 na 24 miesiące przed włączeniem do programu). Ponadto kryteria zawarte w proponowanym programie lekowym (patrz załącznik 2.3) uniemożliwiają kontynuację terapii w przypadku wyraźnej progresji choroby (ocenianej w skali EDSS) w danym roku, natomiast w powyższych analizach pacjent mógł kontynuować terapię INFB-1b pomimo wystąpienia progresji choroby.

Odniesienie do prognozy opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [56] podstawą szacowania prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr

98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr I. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [38] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

Ponieważ uzyskane wyniki analizy CUA [redacted] zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej są poniżej progu opłacalności wnioskowana technologia medyczna stanowi opcję efektywną kosztowo.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. [redacted]

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (budżet NFZ + pacjent) dla porównania INFB-1b vs BSC wskazują, że umożliwienie terapii interferonem beta-1b w ramach proponowanego programu lekowego jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z komparatorem. [redacted]

Produkt leczniczy Betaferon® (interferon beta-1b) stanowi odpowiedź na dotychczas niezaspokojone potrzeby pacjentów z czynną postacią SPMS, dla których w aktualnej sytuacji prawnej nie istnieje aktywna opcja terapeutyczna. Ponadto w analizie efektywności klinicznej wykazano, że leczenie interferonem beta-1b w populacji właściwie wyselekcjonowanych chorych z SPMS spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego pozwala na skuteczne ograniczenie progresji choroby ocenianej w skali EDSS [30]. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których z powodu opóźnienia progresji choroby koszty ponoszone na leczenie objawowe mogą zostać ograniczone.

2. ZAŁĄCZNIKI**2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych**

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

- PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination)
- EMBASE

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

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową preparatu Betaferon®, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (Medical Subject Headings). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych (cost-effectiveness, -utility lub -minimization), oceniające opłacalność stosowania interferonu beta-1b w rozpatrywanym w niniejszej analizie wskazaniu (populacja SPMS).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 analiz oceniających opłacalność stosowania interferonu beta-1b w rozpatrywanych wskazaniach.

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Betaferon®. Poniższa strategia została przeprowadzona przez autora analizy klinicznej

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b (23.01.2015)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Betaferon)	4
2.	(betaseron)	6
3.	("beta seron")	0
4.	(beneseron)	0
5.	(extavia)	0
6.	("beta ifn 1b")	0
7.	("interferon beta serine")	0
8.	("ifn beta ser")	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	("interferon beta 1b")	22
10.	("interferon beta1 b")	1
11.	("beta 1b interferon")	1
12.	("beta1b interferon")	0
13.	("interferon beta 1b, recombinant")	0
14.	("recombinant 17 serine interferon beta")	0
15.	("recombinant beta1b interferon")	0
16.	("recombinant interferon beta 1b")	0
17.	("rifn beta 1b")	0
18.	("sh 579")	0
19.	{sh579}	0
20.	("zk 157046")	0
21.	{zk157046}	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	26
23.	MeSH DESCRIPTOR Multiple Sclerosis, Chronic Progressive EXPLODE ALL TREES	12
24.	{spms}	7
25.	("chronic progressive multiple sclerosis")	3
26.	("multiple sclerosis, chronic progressive")	0
27.	("secondary progressive multiple sclerosis")	17
28.	("multiple sclerosis, secondary progressive")	0
29.	("progressive relapsing multiple sclerosis")	1
30.	("multiple sclerosis, progressive relapsing")	0
31.	("remittent progressive multiple sclerosis")	0
32.	("multiple sclerosis, remittent progressive")	0
33.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	27

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
34.	#22 AND #33	7

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interferonu beta-1b (23.01.2015)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "interferon beta-1b" [Supplementary Concept]	874
2.	Search Betaferon	1123
3.	Search betaseron	1123
4.	Search "beta seron"	1
5.	Search beneseron	0
6.	Search extavia	1083
7.	Search "beta ifn 1b"	5
8.	Search "interferon beta serine"	8
9.	Search "ifn beta ser"	45
10.	Search "interferon beta 1b"	1076
11.	Search "interferon beta1b"	58
12.	Search "beta 1b interferon"	1383
13.	Search "beta1b interferon"	101
14.	Search "interferon beta 1b, recombinant"	278
15.	Search "recombinant 17 serine interferon beta"	22
16.	Search "recombinant beta1b interferon"	23
17.	Search "recombinant interferon beta 1b"	18
18.	Search "rifn beta 1b"	5
19.	Search "sh 579"	28
20.	Search sh579	0
21.	Search "zk 157046"	0
22.	Search zk157046	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1528
24.	Search "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]	1356
25.	Search spms	741
26.	Search "chronic progressive multiple sclerosis"	1572
27.	Search "multiple sclerosis, chronic progressive"	1357
28.	Search "secondary progressive multiple sclerosis"	434
29.	Search "multiple sclerosis, secondary progressive"	3845
30.	Search "progressive relapsing multiple sclerosis"	8
31.	Search "multiple sclerosis, progressive relapsing"	4099
32.	Search "remittent progressive multiple sclerosis"	2690
33.	Search "multiple sclerosis, remittent progressive "	2690
34.	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	4802
35.	#23 AND #34	205

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla interferonu beta-1b (23.01.2015)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Betaferon	47
2.	betaseron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
3.	"beta seron":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4.	beneseron:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5.	extavia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
6.	"beta ifn 1b":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
7.	"interferon beta serine":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67
8.	"ifn beta ser":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
9.	"interferon beta 1b"	199
10.	"interferon beta 1 b"	16

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	"beta 1b interferon"	6
12.	"beta 1b interferon"	0
13.	"interferon beta 1b, recombinant"	0
14.	"recombinant 17 serine interferon beta"	0
15.	"recombinant beta 1b interferon"	0
16.	"recombinant interferon beta 1b"	5
17.	"rifn beta 1b":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
18.	"sh 579"	0
19.	sh579	0
20.	"zk 157046"	0
21.	zk157046	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	285
23.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	152
24.	spms:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	78
25.	"chronic progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74
26.	"multiple sclerosis, chronic progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	152
27.	"secondary progressive multiple sclerosis"	147
28.	"multiple sclerosis, secondary progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
29.	"progressive relapsing multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
30.	"multiple sclerosis, progressive relapsing":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
31.	"remittent progressive multiple sclerosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
32.	"multiple sclerosis, remittent progressive":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
33.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	347
34.	#22 AND #33	50

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interferonu beta-1b (23.01.2015)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'Betaferon'/exp OR Betaferon	4062
2.	betaseron	1215
3.	'beta seron'	1
4.	beneseron	7
5.	extavia	170
6.	'beta ifn 1b'	1
7.	'interferon'/exp OR interferon AND beta AND ('serine'/exp OR serine)	4642
8.	'ifn beta' AND ser	14
9.	'interferon beta 1b'/exp OR 'interferon beta 1b'	4116
10.	'interferon'/exp OR interferon AND 'beta 1b'	690
11.	'interferon'/exp OR interferon AND beta 1b	19
12.	beta AND 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	1765
13.	beta 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	19
14.	'interferon'/exp OR interferon AND beta AND 1b, AND recombinant	210
15.	'interferon'/exp OR interferon AND 'beta 1b,' AND recombinant	76
16.	recombinant AND 17 AND ('serine'/exp OR serine) AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta	221
17.	recombinant AND beta 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	6
18.	recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1b	210
19.	recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b'	76
20.	rifn AND 'beta 1b'	2
21.	sh AND 579	59
22.	sh579	0
23.	zk AND 157046	0
24.	zk157046	0
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	5389

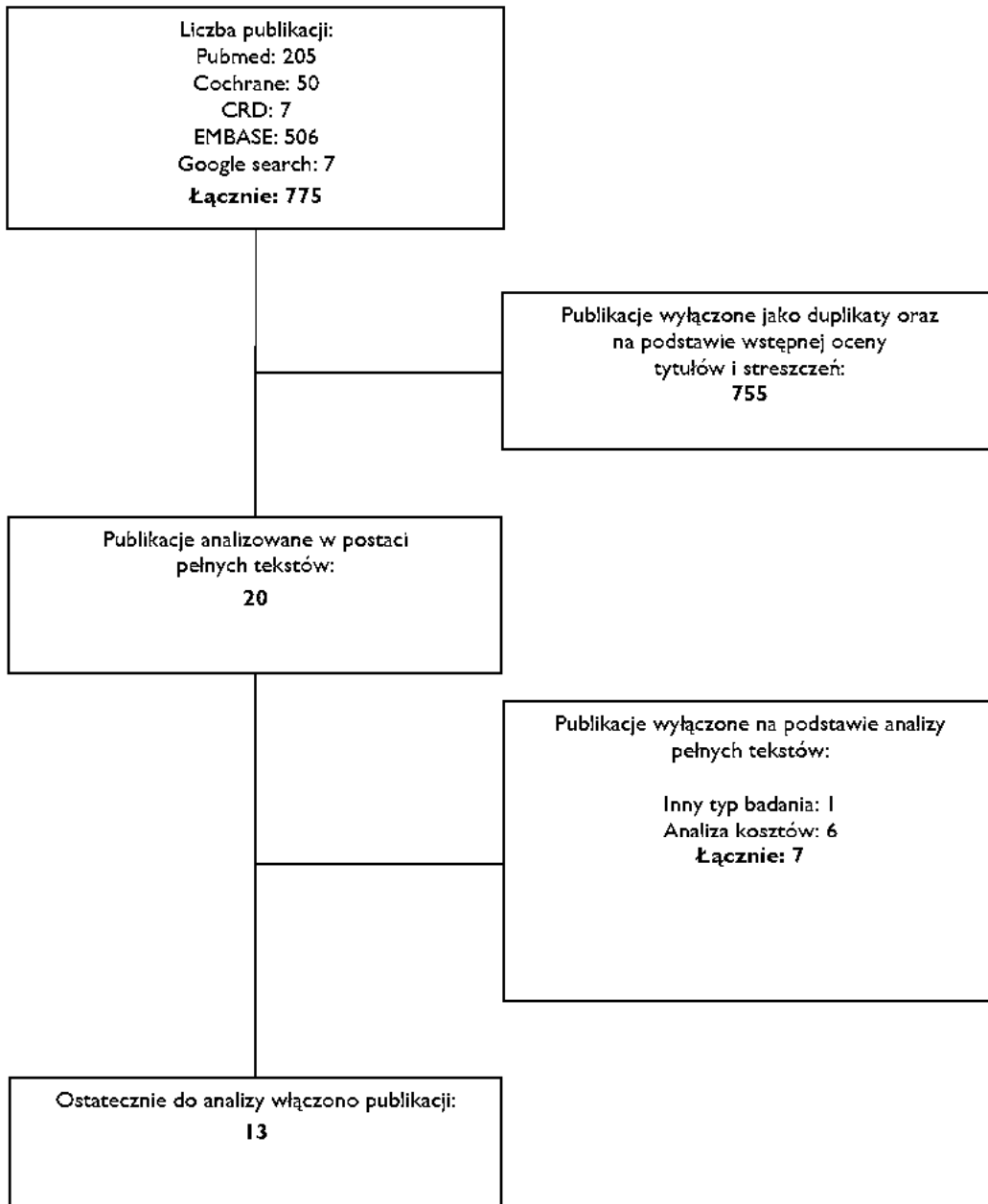
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
26.	spms	1502
27.	chronic AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	2286
28.	multiple AND sclerosis, AND chronic AND progressive	2263
29.	secondary AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)	3426
30.	multiple AND sclerosis, AND secondary AND progressive	3415
31.	progressive AND relapsing AND multiple AND sclerosis	4016
32.	multiple AND sclerosis, AND progressive AND relapsing	4016
33.	remittent AND progressive AND multiple AND sclerosis	62
34.	multiple AND sclerosis, AND remittent AND progressive	62
35.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	7081
36.	#25 AND #35	528
37.	#25 AND #35 AND [embase]/lim	506

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 33. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Chillcot 2003 [13]	-INF β-1a 6 MIU/tyg, -INF β-1a 22 mcg/tyg, -INF β-1a 44 mcg/tyg, -INF β-1b 8 MIU/tyg -GA 20 mg/tyg, -INF β-1b 8 MIU/tyg w porównaniu z brakiem leczenia	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	CUA	UK/funt szterling(£)/piątnik publiczny	Brak danych	20 lat/brak danych	<p>Koszt/QALY: trzy warianty wyników:</p> <p>a) cena podstawowa (£) b) cena po dyskontowaniu na poziomie 6% c) wynik z uwzględnieniem ceny leków na poziomie £7 259</p> <p>1. INF β-1a 6 MIU/tyg (Avonex®) (RRMS): a) £42 041 b) £73 137 c) £30 473</p> <p>2. INF β-1a 22 µg/tyg (Rebif®) (RRMS): a) £60 963 b) £105 718 c) £44 811</p> <p>3. INF β-1a 44 µg/tyg (Rebif®) (RRMS): a) £71 732 b) £124 034 c) £35 685</p> <p>4. INF β-1b 8 MIU/tyg(Betaferon®) (RRMS): a) £49 664 b) £86 127 c) £49 664</p> <p>5. GA 20 mg/tyg (Copaxone®) (RRMS): a) £97 636 b) £168 539 c) £108 859</p> <p>6. INF β-1b 8 MIU/tyg (Betaferon®) (RRMS i SPMS): a) £44 390 b) £78 722 c) £44 390</p>
Flachenecker 2004 [17]	- interferony, - octan glairanenu, - mitoksantron.	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	Przeгляд analiz koszty- uzytecznosć i kosztów choroby (cost-of-illness, COI) opublikowany ch w latach 2000-2002.	-	-	-	<p>Analizy koszty – uzytecznosć zidentyfikowane w przegladzie:</p> <p>a) dotyczące GA - Chillcot 2003 - Rubio-Terrés 2003 b) pozostałe: - Kobelt 2002 dotyczące interferonów we wtórnie postępującym MS - Nijffen 2002 porównujące interferony z brakiem leczenia, - Touchette 2003 porównujące interferony oraz mitoksantron.</p> <p>Wyniki analiz koszty-uzytecznosć – roczny koszt /QALY:</p> <p>- Betaferon®: €28 432-€338 738, - Rebif®: €86 398-€101 267, - Avonex®: €69 836-€76 664, - glatiramer: €54 083-€162 186, - mitoksantron: \$58 272, z perspektywy społecznej – terapia</p>

Publikacja	Interwencja	Populacja	Tęchnika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe koszty	Horizont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Forbes 1999 [19]	- interferon beta-1b vs najlepsza ówczesna praktyka	132 pacjentów z SPMS	CUA	Szwecja/ funt szterling (GBP)/ płatnik publiczny	usługi medyczne, koszty leków	30 miesięcy/ -	1 024 667 GBP – cost QALY (95% CI: 276 466 GBP – 1 485 499 GBP)
Kobelt 2000 [25]	- interferon beta-1b vs placebo	SPMS (dane użyte w modelu pochodzą od 413 pacjentów z RRMS lub SPMS)	CUA	Szwecja/ korona szwedzka (SEK)/ społeczna	hospitalizacje, koszty leków, wizyt lekarskich i innych związanych z chorobą (pielęgniarskich, rehabilitacyjnych), przystosowania otoczenia	10 lat/ 3 miesiące	Wyniki analizy koszty-użyteczność [incremental CU \$/ QALY] (po przeliczeniu 1\$=8,73 SEK): - przy uwzględnieniu wszystkich kosztów: 39 250 - przy nieuwzględnieniu kosztów pośrednich: 62 100 - przy nieuwzględnieniu kosztów opieki nieformalnej: 49 850 - przy uwzględnieniu wyłącznie kosztów bezpośrednich: 72 200
Kobelt 2002 [26]	- interferon beta-1b vs placebo	SPMS (824 pacjentów RRMS i SPMS)	CUA	Szwecja/ korona szwedzka (SEK)/ społeczna	rozpoznanie choroby, leczenie, rehabilitacja, długotrwała opieka, inwestycje, pośrednie: nieobecność w pracy i wcześniejsza emerytura	10 lat/ 3 miesiące	Wyniki analizy koszty-użyteczność [incremental CU \$/ QALY] (po przeliczeniu 1\$=10 SEK): - przy uwzględnieniu wszystkich kosztów: 25 700 - koszty bezpośrednie i opieki nieformalnej: 38 200 - koszty pośrednie: 44 700
Kobelt 2003 [24]	- interferon beta-1b vs placebo	744 pacjentów (RRMS i SPMS)	CUA	Szwecja/ korona szwedzka (SEK)/ społeczna	koszty opieki lekarskiej, opieki nieformalnej, urazy zdolności do pracy, leków	10 lat/ 3 miesiące	Wyniki analizy koszty-użyteczność [incremental CU / QALY] (po przeliczeniu 1 EUR=9,15 SEK): przy interwencji trwającej 36 miesięcy:

dominująca.

Analizy kosztów choroby zidentyfikowane w przeglądzie: Henriksson 2001, Kobelt 2000, Kobelt 2002.

Średni roczny koszt choroby na pacjenta (wszystkie wyniki zostały przeliczone na euro w dniu 1.06.2001):

- Niemcy: €33 438,
- Szwecja: €53 246,
- UK: €27 769.

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe koszty	Horizont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> - intramuscular interferon beta – 1a (Avonex) - subcutaneous interferon beta – 1a (Rebif) - subcutaneous interferon beta – 1b (Betaferon®) - intramuscular interferon beta-1a (CBPs – copied biopharmaceuticals: Cimovex, Actovex) - subcutaneous interferon beta-1a (CBPs – copied biopharmaceuticals: Recigen, Actorif) - subcutaneous interferon beta-1b (CBPs – copied biopharmaceuticals: Ziferon, Actoferon, BS – biosimilar: Extavia) - vs placebo 	<p>hipotetyczna grupa pacjentów z RRMS (z możliwością przejścia do SPMS)</p>	CEA/CUA	Iran/ US dollars/ społeczna	<p>koszty terapii, leków pomocniczych, utraconej produktywności, hospitalizacji, wizyt lekarskich, testów laboratoryjnych, MRI, psychoterapii, fizjoterapii</p>	30 lat/ 2 lata	<p>ICER (US dollars) dla użyteczności mierzonych wg EQ-5D (w pracy podane są różne wartości ICER dla użyteczności mierzonych wg VAS lub HUI3):</p> <ul style="list-style-type: none"> - intramuscular interferon beta – 1a (Avonex): 18 050 - subcutaneous interferon beta – 1a (Rebif): 12 347 - subcutaneous interferon beta – 1b (Betaferon®): 14 808 - intramuscular interferon beta-1a (CBPs – copied biopharmaceuticals: Cimovex, Actovex): 3 850 - subcutaneous interferon beta-1a (CBPs – copied biopharmaceuticals: Recigen, Actorif): 8 749 - subcutaneous interferon beta-1b (CBPs – copied biopharmaceuticals: Ziferon, Actoferon, BS – biosimilar: Extavia): 11 641
Noyes 2011 [35]	<ul style="list-style-type: none"> GA, -INF β-1a (domięśniowo), -INF β-1a (podskórnie), -INF β-1b w porównaniu z leżeniem objawowym 	Pacjenci z RRMS i SPMS	CUA	USA/ USD/ społeczna	<p>Koszty medyczne, koszty pośrednie (utracona produktywność)</p>	10 lat/ 1 rok	<p>Koszt uzyskania QALY w porównaniu z podstawową opieką bez leczenia immunomodulującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> \$901 319/QALY - INF β-1a IM \$2,178,555/QALY - GA, \$1,123,162/QALY - INF β-1b, \$1,487,306 - INF β-1a S.C.
Nuijten 2010 [36]	<ul style="list-style-type: none"> -GA 20 mg, -INF β-1a 30 mcg, -INF β-1a 44 mcg -INF β-1b 8 MIU, w porównaniu z brakiem leczenia 	Pacjenci z RRMS i SPMS	CUA	Niemcy/ euro/ społeczna	<p>Koszty medyczne, niemedyczne (przystosowanie mieszkania, transport, opieka), koszty pośrednie</p>	4 letnie koszty leczenia na jednego pacjenta:	<ul style="list-style-type: none"> -€48 193 – brak leczenia, -€113 114 - INF β-1a 30 mcg, -€104 821 – GA, -€113 814- INF β-1b.

Publikacja	Interwencja	Populacja	Tęchnika analizy: zna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe: kosztów	Horizont: czasowy/ cykl modelu	Wyniki
					(urażona produktywność)		-€117,091 - INF β-1a 44 mcg.
							Koszt uniknięcia nawrotu w porównaniu z brakiem leczenia: -€133 770 - INF β-1a 30 µg -€71 416 – GA, -€54 475- INF β-1b, -€51 250 - INF β-1a 44 mcg.
							Wyniki analizy (koszt/QALY)
							1. Porównanie z brakiem leczenia (wykorzystano ogólnodostępne dane dotyczące efektywności): - INF β-1-a (Avonex®): £48 085, - INF β-1-a 22mcg (Rebif®): £58 817, - INF β-1-a 44mcg (Rebif®): £78 556, - INF β-1-b 8MIU (RRMS): £52 523, - GA (Copaxone®): £97 690, - INF β-1-b 8MIU: leczenie RRSM i SPSM: £40 685. 2. Porównanie z brakiem leczenia (dane dotyczące efektywności są zaszczerzone przez autorów): - INF β-1-a (Avonex®): £108 971, - INF β-1-a 22mcg (Rebif®): £63 131, - INF β-1-a 44mcg (Rebif®): £84 081, - INF β-1-b 8MIU (RRMS): £42 239, - GA (Copaxone®): £96 612, - INF β-1-b 8MIU: leczenie RRSM i SPSM: £45 785.
Tappenden 2001 [51]	Leczenie RRMS -INF β-1-a (Avonex®), -INF β-1-a 22mcg (Rebif®), -INF β-1-a 44mcg (Rebif®), -INF β-1-b 8MIU, -GA (Copaxone®), -INF β-1-b 8MIU, -brak leczenia. Leczenie SPMS -INF β-1-b 8MIU.	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	CUA	UK/funt szterling (£)/płatnik publiczny	Koszty leków, koszty leczenia związane z poszczególnymi stanami	dożywnoń/12 miesięcy	
Tappenden 2006 [52]	-GA 20mg (Copaxone®); - INF β-1-a 22mcg (Rebif®); -INF β-1-a 44mcg (Rebif®); -INF β-1a 6 MIU (Avonex®), -INF β-1b 8 MIU (Betaseron®).	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	CUA	USA/USD(\$)/płatnik publiczny	Koszty leków i ich podania, koszty bezpośrednie związane z poszczególnymi stanami	Dożywnoń / brak informacji	
Tappenden	-GA 20 mg, -INF β-1a 6 MIU	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	CUA	USA/ USD/ kluczowych	Koszty leków, koszty związane	50 lat / rok	Koszt uzyskania QALY w porównaniu do leczenia objawowego: -£117,091 - INF β-1a 44 mcg.

Publikacja	Interwencja	Populacja	Tęchnika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe kosztów	Horizont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
2009 [50]	(podawany przez lekarza). -INF β-1a 6 MIU (podawany samodzielnie). -INF β-1a 22 mcg. -INF β-1a 44 mcg. -INF β-1b 8 MIU			państwów (health care payers)	z leczeniem nawrotów i poszczególnych stanów, hospitalizacji, wizyt u specjalistów		-\$11,138 - INF β-1a 6 MIU (podawany przez lekarza). -\$103,762 - INF β-1a 6 MIU (podawany samodzielnie). -\$189,174 -INF β-1a 22 mcg -\$128,728 - INF β-1a 44 mcg -\$158,466 - INF β-1b 8 MIU (RRMS) -\$309,173 -GA 20 mg -\$312,344 -INF β-1b 8 MIU (RRMS i SPMS).
<p>Koszt uzyskania QALY w porównaniu do leczenia objawowego (zaprzestanie leczenia gdy EDSS wyniesie 7.0): -\$66,082 - INF β-1a 6 MIU (podawany przez lekarza), -\$60,052 - INF β 1a 6 MIU (podawany samodzielnie), -\$120,688 -INF β -1a 22 mcg. -\$79,002 - INF β-1a 44 mcg -\$97,382 - INF β-1b 8 MIU (RRMS) -\$202,648 -GA 20 mg -\$122,202 -INF β-1b 8 MIU (RRMS i SPMS).</p>							
Touchette 2003 [54]	- intravenous mitoxantrone, - subcutaneous interferon beta-1b -placebo	hipotetyczna populacja pacjentów z SPMS lub PMS	CUA	USA/ US dollars/ społeczna i ubezpieczyciela	koszty terapii, leków pomocniczych, utracionej produktywności, hospitalizacji, wizyt lekarskich, testów laboratoryjnych, MRI, psychoterapii, fizjoterapii	10 lat/ 3 miesiące	ICUR (US dollars): tylko koszty bezpośrednie: -interferon beta-1b vs placebo: 338 738 wszystkie koszty: -interferon beta-1b vs placebo : 245 700 tylko koszty bezpośrednie: -interferon beta-1b vs mitoxantron: 741 331 wszystkie koszty: -interferon beta-1b vs mitoxantron : 658 402

2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania użyteczności oceniających jakość życia osób cierpiących na stwardnienie rozsiane w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (Medical Subject Headings). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 prac spełniających kryteria włączenia do analizy.

Zastosowano następujące ograniczenia:

Kryteria włączenia (spełnione łącznie):

- raportowane użyteczności z przedziału od 0 do 1 (dopuszczano możliwość wartości ujemnych opisujące stany gorsze, niż śmierć)
- populacja osób z SPMS, lub populacja osób z MS podzielona ze względu na ciężkość objawów, lub populacja osób z MS z podanym udziałem osób z SPMS

Kryteria wykluczenia (co najmniej jedno):

- populacja osób z MS w postaci innej niż SPMS, niepodzielona ze względu na ciężkość objawów i z nieznanym udziałem osób z MS w postaci SPMS
- jakość życia mierzona na innej skali lub w sposób opisowy
- brak wartości użyteczności
- inny typ badania, np. studium przypadku

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności oceniających jakość życia osób cierpiących na SPMS wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	multiple sclerosis, chronic progressive OR secondary progressive multiple sclerosis OR chronic progressive multiple sclerosis OR multiple sclerosis, progressive relapsing OR multiple sclerosis, remittent progressive OR remittent progressive multiple sclerosis OR progressive relapsing multiple sclerosis OR multiple sclerosis, secondary progressive	4 489
#2	utility OR utilities OR Euroqol OR Euro-qol OR Qol estimate OR Qol estimates OR quality adjusted OR standard gamble OR SG OR time trade-off OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR EQ-5D OR feeling thermometer	175 531
#3	#1 AND #2	78

Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
-----	----------------	---------------------

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	multiple sclerosis, chronic progressive OR secondary progressive multiple sclerosis OR chronic progressive multiple sclerosis OR multiple sclerosis, progressive relapsing OR multiple sclerosis, remittent progressive OR remittent progressive multiple sclerosis OR progressive relapsing multiple sclerosis OR multiple sclerosis, secondary progressive	518
#2	utility OR utilities OR Euroqol OR Euro-qol OR Qol estimate OR Qol estimates OR quality adjusted OR standard gamble OR SG OR time trade-off OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR EQ-5D OR feeling thermometer	21 974
#3	#1 AND #2	21

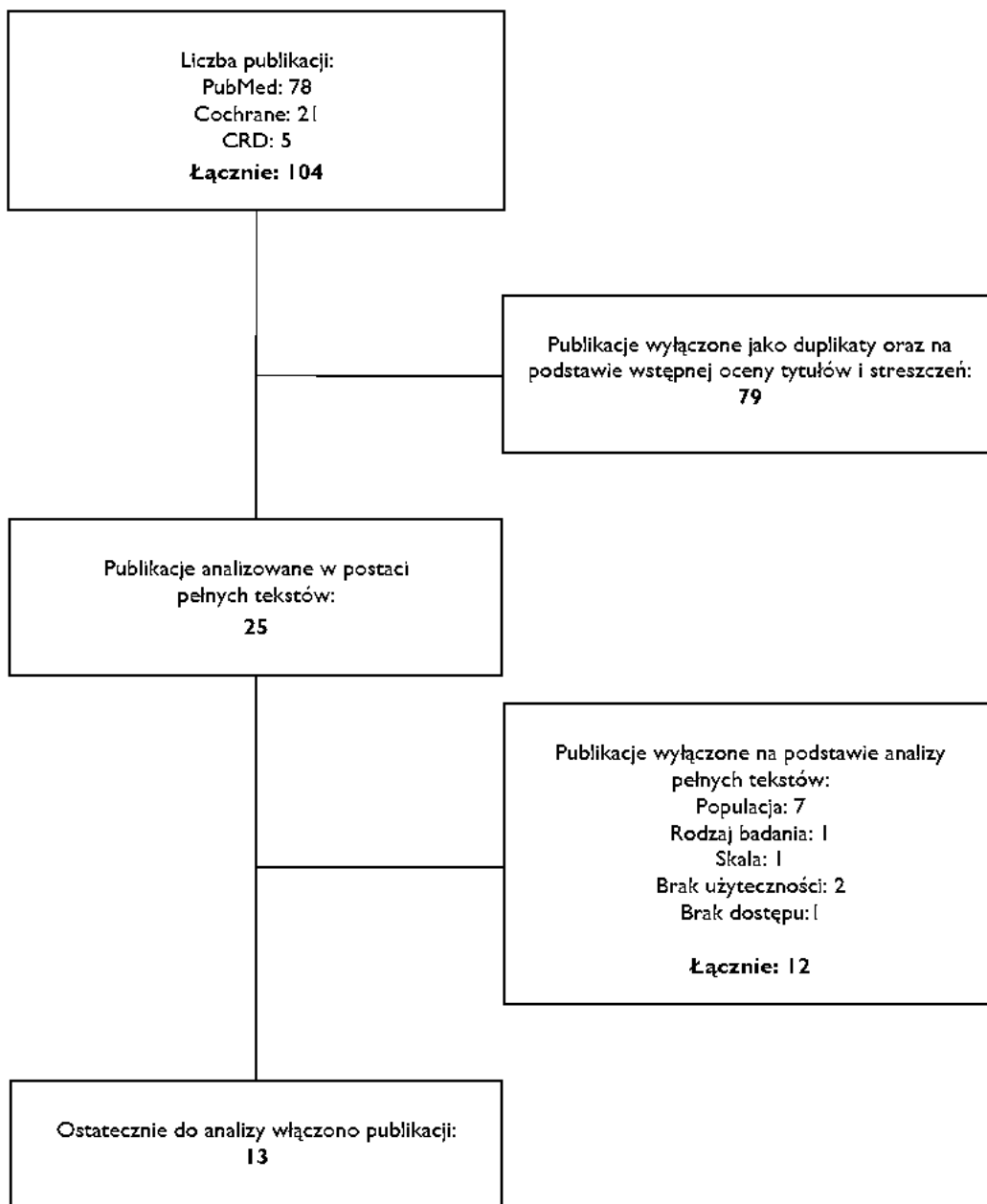
Tabela 36. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	utility OR utilities OR Euroqol OR Euro-qol OR Qol estimate OR Qol estimates OR quality adjusted OR standard gamble OR SG OR time trade-off OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR EQ-5D OR feeling thermometer	7 529
#2	multiple sclerosis, chronic progressive OR secondary progressive multiple sclerosis OR chronic progressive multiple sclerosis OR multiple sclerosis, progressive relapsing OR multiple sclerosis, remittent progressive OR remittent progressive multiple sclerosis OR progressive relapsing multiple sclerosis OR multiple sclerosis, secondary progressive	20
#3	#1 AND #2	5

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



Publikacja	Populacja	Skala	Punkcja w skali EDSS																
			0	1	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
Kobelt 2009 [27]			0,686 (SD: 0,217)													0,333 (SD: 0,283)	-		
			RRMS i SPMS	0,83	-	0,84	-	0,71	-	0,71	-	0,62	-	0,59	-	-	-	-	-
Naci 2010 [32] (systematic review)			0,757													0,547	0,232		
			MS (23,7% SPMS)																
Orme 2007			0,68													0,52	0,17		
			MS (37% SPMS)	0,88	0,80	-	0,71	-	0,58	-	0,62	-	0,52	-	0,46	0,47	0,30	-	-0,04
Nilfar 2013 [34]			0,76													0,57	0,18		
			RRMS	-															
			-													0,52	0,02		
			SPMS																

Publikacja	Populacja	Skala	Punkcja w skali EDSS																	
			0	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
Nuijten 2002 [36]	RRMS i SPMS	-	-	-	-	-	0,71	-	0,66	-	0,52	-	0,49	-	0,35	-	0,17	-	0,08	-
Touchette 2003 [54]	SPMS i PRMS	-	-	-	-	0,71	-	0,66	-	0,52	-	0,49	-	0,35	-	-	-	-	-	-

* w pracy Chilcott 2003 założono (na podstawie estymacji użyteczności przy użyciu regresji liniowej), że przejście od stanu 0 EDSS do stanu 3 EDSS odpowiada utracie 30% pierwotnej jakości życia (u – pierwotna jakość życia). Podobna redukcja jakości życia następuje po przejściu ze stanu 3 EDSS do stanu 7 EDSS (tak więc użyteczność dla stanu 7 EDSS wynosi 70% x u - 30% x 70% u = 49% u). Przyjęto, że stanom 9 EDSS i 9,5 EDSS odpowiada ujemna użyteczność.

† w pracy podano również medianę, błąd średniej, odstęp międzykwartylowy oraz zakres.

‡ w pracy przedstawiono użyteczności również w skali VAS (Visual Analog Scale), HUI3 (Health Utility Index 3) oraz wartości oparte na przeglądzie literatury.

Tabela 38. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala postal ambulation scale

Publikacja	Populacja	Skala	1 (unrestricted)	2 (up to 500m unaided)	3 (up to 250 m with aid)	4 (walk indoors with assistance)	5 (wheelchair dependent)	6 (restricted to bed)
Forbes 1999 [19]	SPMS	EQ-5D	1	0,620	0,643	0,389	0,015	-0,260

Tabela 39. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala NRS (numeric rating score)

Publikacja	Populacja	Skala	0-3,3 (łagodna postać choroby)	3,3-6,6 (umiarkowana postać choroby)	6,6-10 (ostra postać choroby)
Slof 2012 [47]	RRMS i SPMS	EQ-5D	0,6112	0,5589	0,4321

Tabela 40. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu – dane dotyczące rzutów

Publikacja	Populacja	Skala	wpływ rzutów na użyteczność

Publikacja **Populacja** **Skala** **wpływ rzutów na użyteczność**

Kobelt 2000 [25] MS EQ-5D utrata użyteczności spowodowana rzutem: 0,0635

Kobelt 2002 [26] SPMS EQ-5D utrata użyteczności spowodowana rzutem: 0,0635

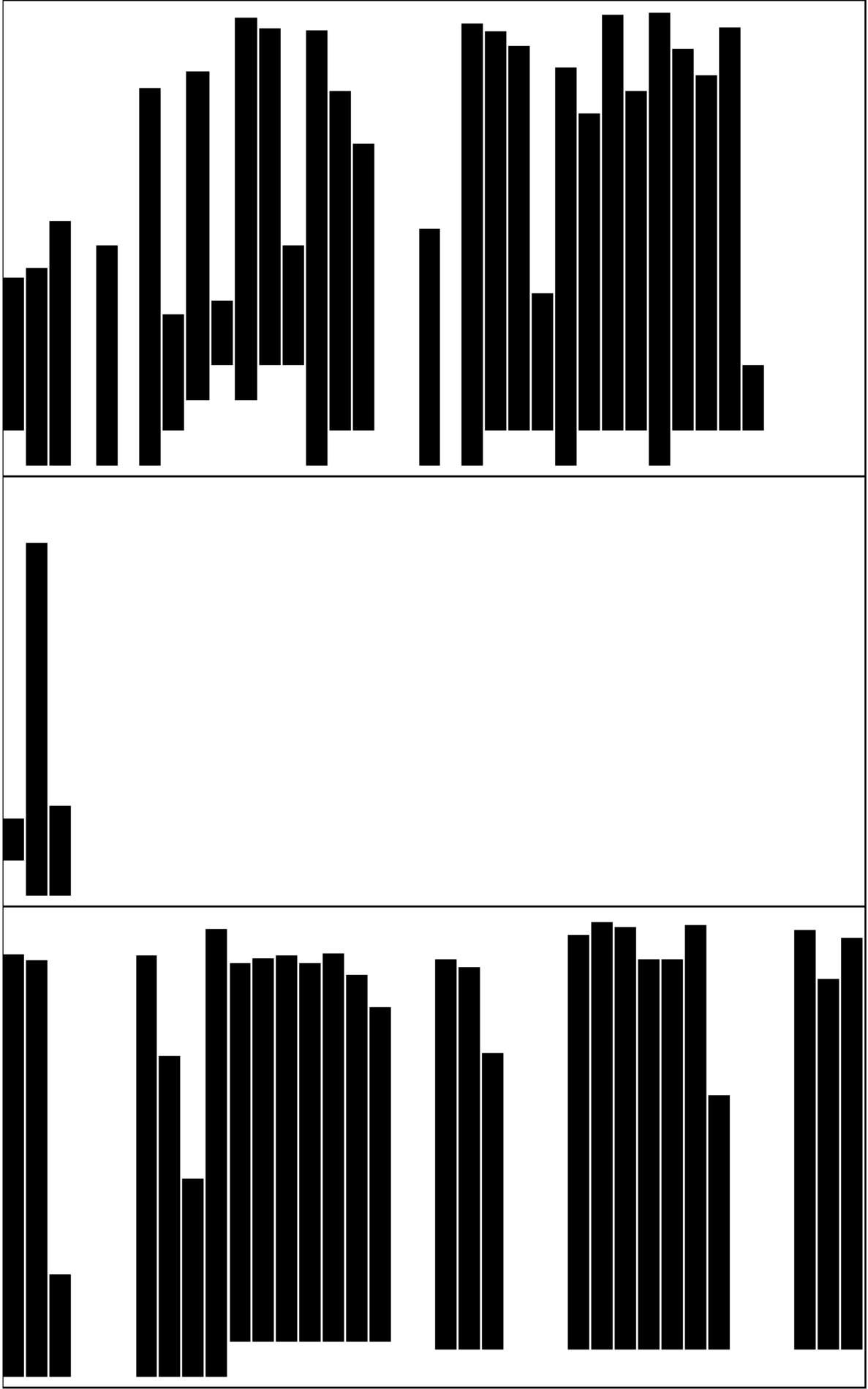
Kobelt 2003 [24] RRMS i SPMS EQ-5D utrata użyteczności spowodowana rzutem, który wystąpił w ciągu ostatnich 3 miesięcy: 0,0312

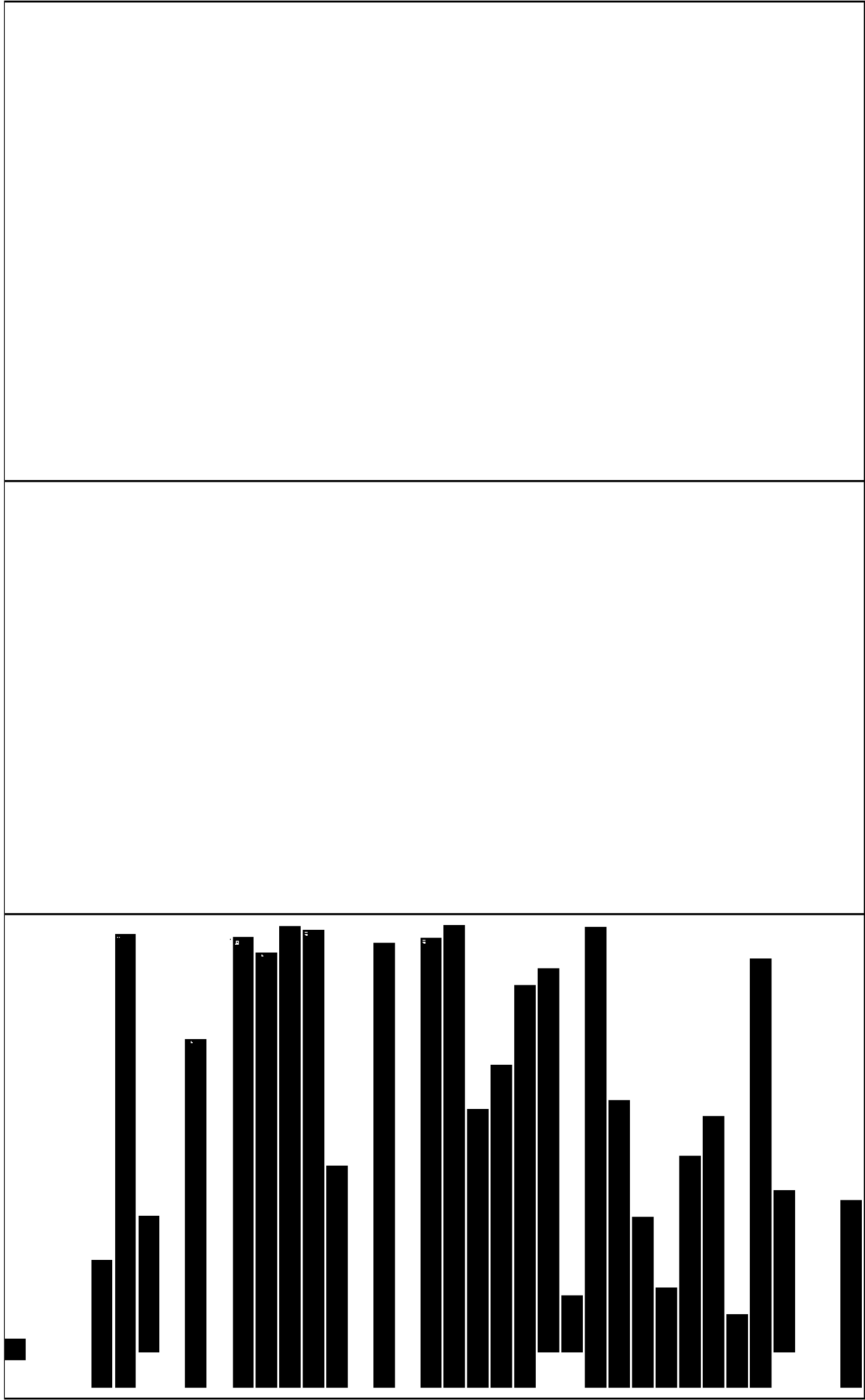
Kobelt 2006 [23] RRMS i SPMS (33,3%) EQ-5D użyteczność stanu zdrowia pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 3 miesięcy doświadczyli rzutu: 0,648 (SD: 0,219)
użyteczność stanu zdrowia pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 3 miesięcy nie doświadczyli rzutu: 0,742 (SD: 0,185)

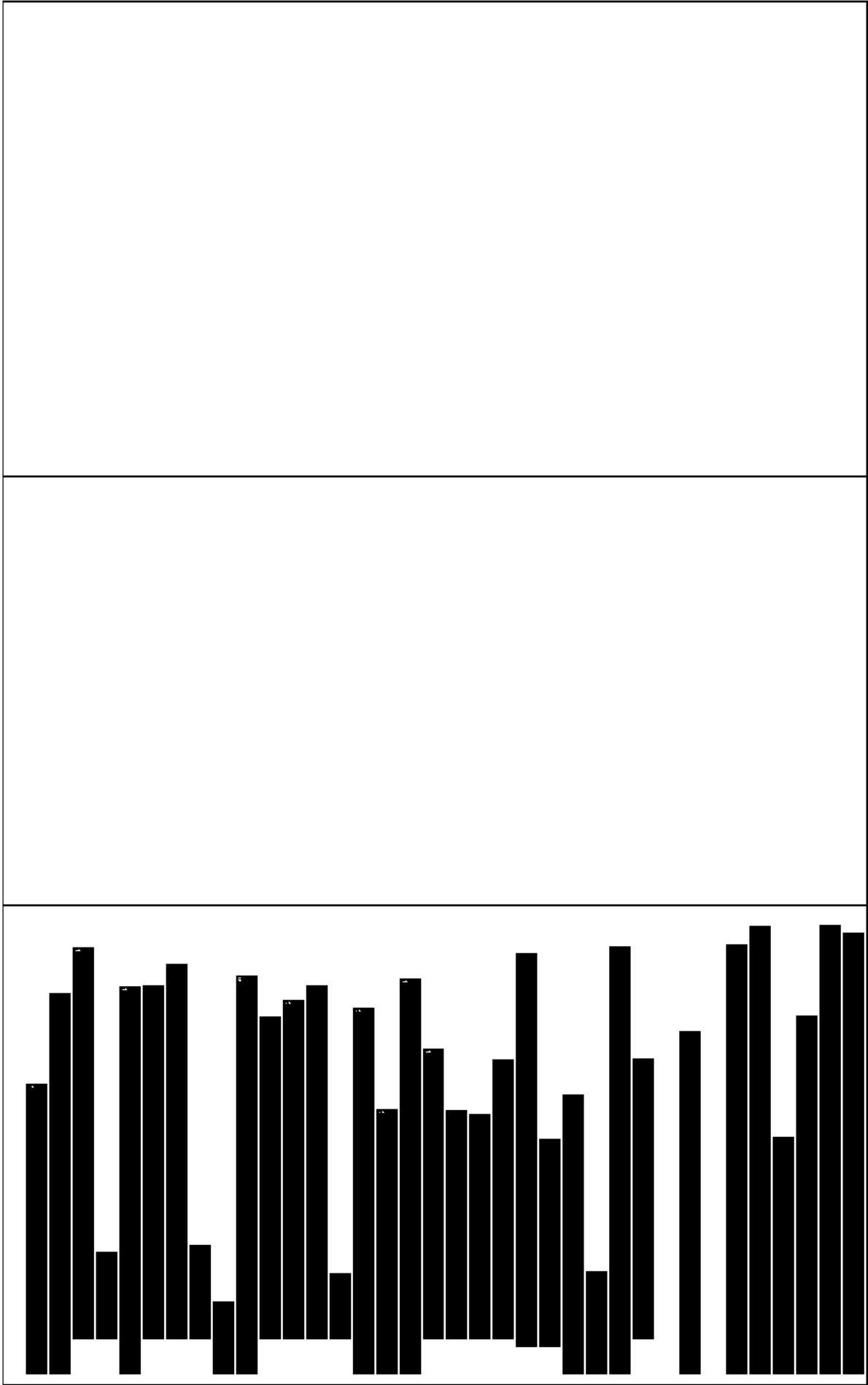
Grima 2000 RRMS i SPMS utrata użyteczności spowodowana rzutem, który wystąpił w ciągu ostatnich 6 miesięcy:
dla EDSS 1-2: 0,1
dla EDSS 3-4: 0,05
dla EDSS 5-6: 0,05

Naci 2010 [32] MS (37% SPMS) EQ-5D utrata użyteczności z powodu rzutu: 0,0635

Orme 2007 MS (37,2% SPMS) utrata użyteczności spowodowana rzutem, który wystąpił w ciągu ostatnich 3 miesięcy: 0,071







<p>2) =</p>		
-------------	--	--

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agashivala N., Wu N., Abouzaid S. et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study; Agashivala et al. BMC Neurology 2013, 13:138 <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/138>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych we współpracy z School of Health and Related Research – SchARR (Uniwersytet w Sheffield), Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce, Raport Oceny Technologii Medycznej na zlecenie Ministra Zdrowia, Wersja 1.01, Warszawa, marzec 2007
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
4. Analiza ekonomiczna Interferon beta-1a i.m. (Avonex®) w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego; Wersja 1.0; Kraków 27.01.2014 / 07.04.2014; HTA Consulting; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AW/45_AW_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_CUA_2014.04.24.pdf (ostatni dostęp 30.03.2015)
5. AOTM; Wydział Oceny Technologii Medycznych; Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Avonex (interferon beta-a), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego ze zmianą w zakresie usunięcia ograniczenia czasu leczenia do 60 miesięcy; Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT- 4351-4/2014; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/045/AWA/45_AWA_OT_4351_4_AVONEX_SM_powyzej_60_mies_%202014.04.24.pdf (ostatni dostęp 23.03.2015)
6. AOTM; Wydział Oceny Technologii Medycznych; Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecfidera (fumaran dimetylu), we wskazaniu: leczenie stwardnienia rozlanego u dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego; Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT- 4351-30/2014 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_fumaran_dimetylu_2014.11.20.pdf (ostatni dostęp 23.03.2015)
7. Baza Demografia; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (ostatni dostęp 31.03.2015)
8. Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K, J Manag Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data, Care Pharm 2007, 13(3):245-61.
9. Biuletyn Informacji Publicznej; Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; aotm.gov.pl/bip/ (ostatni dostęp 30.03.2015)
10. Błaszczak M. et al., Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozlanego (SM) w Polsce (Biała księga); Uczelnia Łazarskiego; Warszawa 2014 ISBN 978-83-64054-68-6
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH therapeutic review. Comparative clinical and cost-effectiveness of drug therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis [Internet]. Ottawa: The Agency; 2013 Oct. (CADTH Therapeutic Review vol.1, no. 2b). Available from;(23.03.2015): http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf
12. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon® (udostępniona przez producenta leku)
13. Chilcott J., McCabe C., Tappenden P., O'Hagan A., Cooper N.J., Abrams K., Claxton K., Miller D.H.; Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. Commentary: evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis; BMJ; 326; 7388; 522; 3-8-2003;
14. Dworakowska I., Golicki D., Niewada M., Fumaran dimetylu (Tecfidera®) w leczeniu postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego Analiza ekonomiczna; HealthQuest Sp. z o.o. sp.k.; Warszawa 2014; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AW/228_AW_OT_4351_30_Tecfidera_AE_2014.pdf (ostatni dostęp 30.03.2015)
15. European Study Group on Interferon β-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon β-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 1998; 352: 1491-1497.
16. Fernandez O, Aguera J, Izquierdo G, Milla'n-Pascual J, Ramioi Torrenta L, et al. (2012) Adherence to Interferon β-1b Treatment in Patients with Multiple Sclerosis in Spain. PLoS ONE 7(5): e35600. doi:10.1371/journal.pone.0035600
17. Flachenecker P. Health outcomes in multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology 2004, 17:000–000
18. 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. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2013; 19(9):1190–1196.

19. Forbes R.B., Lees A., Vaughn N., Swingler R.J.; *Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis*; *BMJ*; 319; 1529-1533; 1999;
20. Informator o umowach NFZ, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (ostatni dostęp 30.03.2014)
21. Jones K.H., Ford D.V., Jones P.A., John A., Middleton R.M., Lockhart-Jones H., Peng J., Osborne L.A., Noble J.G.; *How people with multiple sclerosis rate their quality of life: an EQ-5D survey via the UK MS register*; *PLoS.One.*; 8; 6; e65640; 2013;
22. Kappos L, Weinstenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K et al.: *Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials*. *Neurology* 2004, 63: 1779-1787
23. Kobelt G., Berg J., Atherly D., Hadjimichael O.; *Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States*; *Neurology*; 66; 11; 1696-1702; 6-13-2006;
24. Kobelt G., Jonsson L., Fredrikson S.; *Cost-utility of interferon beta 1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis*; *European Journal of Health Economics.*; 4; 50-59; 2003;
25. Kobelt G., Jonsson L., Henriksson F., Fredrikson S., Jonsson B.; *Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis*; *Int.J.Technol.Assess.Health Care*; 16; 3; 768-780; 2000;
26. Kobelt G., Jonsson L., Miltenburger C., Jonsson B.; *Cost-utility analysis of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis using natural history disease data*; *International Journal of Technology Assessment in Health Care*; 18; 127-138; 2002;
27. Kobelt G., Texier R.B., Lindgren P.; *The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions (Structured abstract)*; *Multiple.sclerosis.*; 15; 741-751; 2009;
28. Kuhle J., Gugleta K., Hardmeier M. et al., 10 year follow-up of the European Study of interferonbeta 1b (EUSPMS) in secondary progressive multiple sclerosis – Interim report; 22nd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis Friday, September 29, 2006, 15:30 17:00
29. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R. i wsp. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis in Poland – a multicentre pilot study, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010; 44, 5: 443–452.
30. ██████████ Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza efektywności klinicznej; Instytut Arcana; Kraków kwiecień 2015
31. Łobińska A, Stelmasiak Z, Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004; 38, 5: 361–366.
32. Naci H., Fleurence R., Birt J., Duhig A.; *The impact of increasing neurological disability of multiple sclerosis on health utilities: a systematic review of the literature*; *J.Med.Econ.*; 13; 1; 78-89; 2010;
33. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009, Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ
34. Nikfar S., Kebriaeezadeh A., Dinarvand R., Abdollahi M., Sahraian M.A., Henry D., Akbari S.A.; *Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments*; *Daru.*; 21; 1; 50; 2013;
35. Noyes K. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2011 Jul 26;77(4):355-63.
36. Nuijten M.J., Hutton J.; *Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis*; *Value.Health*; 5; 1; 44-54; 2002;
37. 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)
38. 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. <http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2014/1043/M2014000104301.pdf> , (ostatni dostęp 30.03.2015)
39. Orlewska E., Mierzejewski P., Zaborski J. et al., 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, et al., The Effect of Disease, Functional Status, and Relapses on the Utility of People with Multiple Sclerosis in the UK. *Value in Health*. 2007; 10(1):54–60.
41. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1982; 65(4):248–266

42. Pokorski RJ., Long-Term Survival Experience Of Patients With Multiple Sclerosis; *Journal of Insurance Medicine* 1997;29(2):101-6.
43. Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A., Weinstein MC, Cost-Effectiveness of Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b and Glatiramer Acetate in Newly Diagnosed Non-primary Progressive Multiple Sclerosis; *Value Health*. 2004 Sep-Oct;7(5):554-68.
44. Rio J, Tintore M, Nos C, Tellez N, Galan I, Pelayo R et al.: Interferon beta in secondary progressive multiple sclerosis: Daily clinical practice. *J Neurol* 2007, 254: 849-853.
45. 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.
46. Rudick RA, Cutter GR, Baier M et al., Estimating long-term effects of disease-modifying drug therapy in multiple sclerosis patients; *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 626/634
47. Slof J., Gras A.; *Sativex in multiple sclerosis spasticity: A cost-effectiveness model; Expert.review of pharmacoeconomics.& outcomes.research.*; 12; 525-538; 2012;
48. ██████████ Interferon beta-1b (Betaferon®) w leczeniu stwardnienia rozsianego w postaci wtórnie postępującej – analiza problemu decyzyjnego; Instytut Arcana; Karków, kwiecień 2015
49. Szmurło D., Fundament T., Ziobro M. et al., Costs of multiple sclerosis – extrapolation of Czech data to Polish patients; *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 14(3), 451–458 (2014)
50. Tappenden P. Cost-Effectiveness of Disease-Modifying Therapies in the Management of Multiple Sclerosis for the Medicare Population, *Value in health*, Volume 12, Number 5, 2009.
51. Tappenden P., Chilcott J. O'Hagan T. et al., Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis; Report to the National Institute for Clinical Excellence. 2001. School of Health and Related Research (ScHARR); Centre for Bayesian Statistics in Health Economics; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/documents/assessment-report-on-the-use-of-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-multiple-sclerosis-scharr-report2> (ostatni dostęp 17.03.2015)
52. Tappenden P., McCabe C., Simpson E. et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of interferon-beta and glatiramer acetate in the management of relapsing/remitting and secondary-progressive multiple sclerosis; The School of Health and Related Research, The University of Sheffield, England; 23rd October 2006; Agency for Healthcare Research and Quality 540 Gaither Road Rockville, Maryland 20850; http://www.cms.gov/Medicare/Demonstration-Projects/DemoProjectsEvalRpts/downloads/MMA641_Multiple_Sclerosis.pdf (ostatni dostęp 17.03.2015)
53. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-1795.
54. Touchette D.R., Durgin T.L., Wanke L.A., Goodkin D.E.; *A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis; Clinical.Therapeutics*; 25; 611-634; 2003;
55. Unger EF. et al., Medical Officer Clinical Review for the June 28, 2000 Amendment to Supplemental BLA 98-0737. Betaferon.13.December 2001.: 1-58
56. 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 późn. zm.).
57. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135)
58. Zarządzenie Nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
59. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów w modelu	15
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności oceniony w skali EDSS.....	16
Tabela 3. Średni czas przebywania w danym stanie DSS wśród pacjentów z SPMS – naturalny przebieg choroby (BSC).....	17
Tabela 4. Średni czas przebywania w danym stanie EDSS wśród pacjentów z SPMS wraz z obliczoną wartością ryzyka (λ_i) – naturalny przebieg choroby (BSC)	17
Tabela 5. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS	18
Tabela 6. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS	19
Tabela 7. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs Placebo (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)	20
Tabela 8. Wartość ryzyka (λ_i) – pacjenci z SPMS z populacji docelowej poddani terapii interferonem beta-1b	20
Tabela 9. Przebieg choroby INFB-1b (analiza podstawowa) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b	21
Tabela 10. Przebieg choroby INFB-1b (wariant minimalny) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b	21
Tabela 11. Przebieg choroby INFB-1b (wariant maksymalny) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b	22
Tabela 12. Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych ; INFB-1b vs Placebo (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004)	22
Tabela 13. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS.....	23
Tabela 14. Koszt opakowania leku Betaferon® na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. [37]	24
Tabela 15. Średni roczny koszt leczenia produktem Betaferon® w zależności od przyjętego współczynnika compliance.....	24
Tabela 16. Oszacowany koszt roczny monitorowania i diagnostyki w proponowanym programie lekowym.....	25
Tabela 17. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu	26
Tabela 18. Koszty leczenia objawowego (BSC) opracowane na podstawie CUA_Avonex [4] oraz publikacji Szmurło 2014 [49].....	26
Tabela 19. Koszty leczenia objawowego (BSC) – analiza wrażliwości	26
Tabela 20. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z SPMS w zależności od wieku chorego oraz stopnia sprawności ocenianego w skali EDSS.....	28
Tabela 21. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów na podstawie pracy Dworakowska 2014 [14].....	30
Tabela 22. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA.....	31
Tabela 23. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA – analiza wrażliwości	31
Tabela 24. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	34
Tabela 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania INFB-1b vs BSC.....	36
Tabela 26. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC.....	37
Tabela 27. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC.....	37
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej	40
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b (23.01.2015).....	49
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interferonu beta-1b (23.01.2015).....	51
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla interferonu beta-1b (23.01.2015).....	52
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interferonu beta-1b (23.01.2015).....	54

Tabela 33. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	57
Tabela 34. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.).....	62
Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.).....	62
Tabela 36. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.).....	63
Tabela 37. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala EDSS.....	65
Tabela 38. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala postal ambulation scale.....	67
Tabela 39. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala NRS (numeric rating score).....	67
Tabela 40. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu – dane dotyczące rzutów.....	67

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie koszty-użyteczność	12
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne.....	56
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności.....	64