




INAR

A CERTARA COMPANY

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


Instytut Arcana  
Ul. Kuklińskiego 17  
30-732 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Kraków. 



## SPIS TREŚCI

Spis Treści .....	2
<b>[REDACTED]</b> .....	4
Indeks skrótów .....	5
Streszczenie .....	6
<b>1. Analiza ekonomiczna .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Metodyka .....</b>	<b>8</b>
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> .....	11
1.1.4. <i>Perspektywa</i> .....	12
1.1.5. <i>Horyzont czasowy</i> .....	12
1.1.6. <i>Dyskontowanie</i> .....	12
1.1.7. <i>Technika analityczna</i> .....	12
<b>1.2. Model decyzyjny .....</b>	<b>13</b>
1.2.1. <i>Opis modelu</i> .....	13
1.2.2. <i>Główne założenia modelu</i> .....	13
1.2.3. <i>Walidacja modelu</i> .....	17
<b>1.3. Parametry modelu .....</b>	<b>17</b>
1.3.1. <i>Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu</i> .....	17
1.3.2. <i>Naturalny przebieg choroby</i> .....	19
1.3.2.1. <i>Progresja choroby oceniana w skali EDSS</i> .....	19
1.3.2.2. <i>Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR)</i> .....	21
1.3.3. <i>Dane dotyczące skuteczności klinicznej</i> .....	22
1.3.3.1. <i>Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności</i> .....	22
1.3.3.2. <i>Roczny wskaźnik rzutów (ARR)</i> .....	25
1.3.4. <i>Dane dotyczące kosztów</i> .....	26
<b>[REDACTED]</b> .....	26
<b>[REDACTED]</b> .....	28
1.3.4.3. <i>Koszty monitorowania i kwalifikacji do programu</i> .....	28
1.3.4.4. <i>Koszty leczenia rzutów choroby</i> .....	28
1.3.4.5. <i>Koszty leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS</i> .....	29
1.3.5. <i>Prawdopodobieństwa zdarzeń</i> .....	30
1.3.5.1. <i>Rezygnacja z terapii interferonem beta-1b z powodu wystąpienia działań niepożądanych</i> .....	30
1.3.5.2. <i>Rezygnacja z terapii interferonem beta-1b z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta</i> .....	30
1.3.5.3. <i>Prawdopodobieństwo zgonu</i> .....	31
1.3.5.4. <i>Compliance</i> .....	32
1.3.6. <i>Użyteczności</i> .....	33
<b>1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość</b> .....	<b>37</b>
<b>1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu</b> .....	<b>37</b>
<b>1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji</b> .....	<b>39</b>
<b>1.7. Wyniki analizy koszty-użyteczność</b> .....	<b>40</b>
1.7.1. <i>Analiza podstawowa</i> .....	40
1.7.2. <i>Analiza wrażliwości oraz analiza progowa</i> .....	42
1.7.3. <i>Probabilistyczna analiza wrażliwości</i> .....	45

1.7.4.	Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [67]	52
1.8.	Przegląd analiz ekonomicznych	53
1.9.	Ograniczenia analizy	53
1.10.	Dyskusja i wnioski	55
<b>2.</b>	<b>Załączniki</b>	<b>58</b>
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	58
2.1.1.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	64
2.1.2.	Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	66
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności [58]	71
2.2.1.	Diagram wyszukiwania użyteczności [58]	73
2.2.2.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu [58]	74
		76
<b>3.</b>	<b>Piśmiennictwo</b>	<b>80</b>
<b>4.</b>	<b>Spis tabel</b>	<b>84</b>
<b>5.</b>	<b>Spis Wykresów i diagramów</b>	<b>86</b>



## 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-żyteczność ( ang. cost-utility analysis)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
INFB-1b	interferon beta-1b
MS	Stwardnienie rozsiane (ang. multiple sclerosis)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PPMS	Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. primary progressive multiple sclerosis)
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)
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i>
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 uwzględniającym 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 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 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 (NFZ) oraz pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego (budżetu NFZ). Analiza została przeprowadzona w dożywotnim 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 147 024 PLN/QALY.

### Wyniki analizy

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ), jak i z perspektywy wspólnej 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 nie uwzględnienia RSS współczynnik ICUR (inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność) wyniósł odpowiednio 168 082 PLN/QALY i 167 032 PLN/QALY.

Równocześnie uwzględnienie kosztów z perspektywy społecznej z pracy Selmaj 2017 [69] (patrz rozdział 1.3.4.5) powoduje,

Warto zaznaczyć, iż w ramach perspektywy społecznej nie uwzględniono wpływu niepełnosprawności pacjentów z SPMS na jakość życia ich opiekunów i tym samym w sposób istotny ograniczono potencjalny dodatkowy efekt interwencji.

### **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 właściwie wyselekcjonowanych chorych z SPMS

) pozwala na skuteczne ograniczenie progresji choroby ocenianej w skali EDSS [48]. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których z powodu opóźnienia progresji choroby koszty ponoszone na leczenie objawowe (z perspektywy społecznej) mogą zostać ograniczone.



## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie porównawczej analizy koszty-użyteczność (CUA) interferonu beta-1b z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającą najlepszą dostępną opcję terapeutyczną w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego.

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

#### 1.1.2. 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.

##### Populacja (P)

Według charakterystyki produktu leczniczego [24], 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

Należy podkreślić, że analizowana populacja docelowa stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z SPMS, dla której brak jest dostępnego aktywnego leczenia, co potwierdza niezaspokojoną potrzebą medyczną w tej grupie chorych. [REDACTED]  
[REDACTED]

W procesie systematycznego wyszukiwania [48] zidentyfikowano dwie randomizowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004) z grupami równoległymi, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Interwencja (I)

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

#### Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [81] 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.

[REDACTED]  
[REDACTED] Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b [49, 71].

Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, [REDACTED]  
[REDACTED] ze względu na brak technologii opcjonalnej możliwej do zastosowania

w rozpatrywanej populacji docelowej dla ocenianej interwencji, jako komparator wybrano naturalny przebieg choroby (BSC) [49, 71]. Szczegółowe uzasadnienie zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego [49].

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 procesie systematycznego wyszukiwania [48] zidentyfikowano dwie randomizowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004) z grupami równoległymi, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego.

W badaniu EU-SPMS 1998 (publikacja Freeman 2001 [32]) autorzy przedstawiają wyniki dla oceny jakości życia wg. kwestionariusza SIP (ang. *Sickness Impact Profile*). Narzędzie SIP służy do indywidualnej oceny przez pacjenta wpływu postępu choroby na życie codzienne chorego (wskaźniki zachowania). Kwestionariusz składa się z 136 pozycji zgrupowanych w 12 podskalach funkcjonowania, z których 3 dotyczą fizycznej sfery (lokomocja (*ambulation*), przemieszczanie się (*mobility*), higiena ciała i poruszanie się (*body care and movement*), 4 sfery psychospołecznej (interakcje społeczne (*social interaction*), komunikowanie się (*communication*), funkcje poznawcze (*alertness*), emocje (*emotional behavior*)), a pozostałe 5 niezależnych kategorii (sen i wypoczynek (*sleep and rest*), jedzenie (*eating*), praca (*work*), prowadzenie gospodarstwa domowego (*home management*), rekreacja i czas wolny (*recreation and pastimes*)). Zakres punktów wahał się od 0 do 100 punktów, gdzie 0 oznaczało najlepszą możliwą jakość życia, a 100 punktów – najgorszą jakość życia (najwyższy wskaźnik dysfunkcji). Wyniki przedstawiono jako liczby punktów ogółem (z wszystkich podskal) oraz osobno dla sfery fizycznej i osobno dla sfery psychospołecznej. Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę w podgrupach pacjentów, u których wystąpiła/nie wystąpiła potwierdzona progresja niepełnosprawności, definiowana jako wzrost liczby punktów o co najmniej 1 w skali EDSS (0,5 punktu w przypadku, gdy wyjściowe EDSS wynosiło 6-6,5 punktu) potwierdzone w odstępie co najmniej 70 dni.

Poniżej w tabeli zestawiono szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego w okresie obserwacji do 3 lat.

Tabela 1. Ocena jakości życia wg SIP: średnia liczba punktów na wyjściu i zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998) [48]

Badanie	Interwencja	N <sub>1</sub>	Średnia początkowa (SD) [pkt]	N <sub>2</sub>	Średnia zmiana <sup>A</sup> SIP [95% CI]	MD (95% CI)
<b>Punkty SIP ogółem</b>						
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	13,9 (9,2)	339	0,4 (8,7)	-1,40 (-2,76; -0,04)
	PL	339	16,1 (8,8)	332	1,8 (9,2)	
<b>Punkty SIP: sfera fizyczna</b>						
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	18,5 (11,2)	339	1,9 (11,1)	-2,00 (-3,77; -0,23)
	PL	339	18,7 (10,9)	332	3,9 (12,2)	
<b>Punkty SIP: sfera psychospołeczna</b>						
EU-SPMS 1998 (II A)*	INFB-1b	346	12,2 (11,4)	339	-0,8 (9,8)	-1,20 (-2,71; 0,31)
	PL	339	12,0 (11,4)	332	0,4 (10,1)	

<sup>A</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*Wszystkie dane pochodzą z publikacji Frawman 2001 [32]

Obliczone na podstawie dostępnych danych różnice średnich zmian liczby punktów SIP wykazują znamienność statystyczną wyniku na korzyść interferonu beta-1b w analizowanym okresie obserwacji (3 lata) zarówno dla otrzymanej punktacji ogółem (MD=-1,40 (95% CI: -2,76; -0,04)), jak i w ocenie sfery fizycznej (MD=-2,00 (95% CI: -3,77; -0,23)). Jedynie w ocenie sfery psychospołecznej otrzymane wyniki nie wykazały istotności statystycznej. Autorzy badania na podstawie własnych obliczeń (analiza nieparametryczna kowariancji z poprawką na wiek, płeć, wykształcenie i dane wejściowe oraz stratyfikację dla kraju) wykazali, iż znamienne statystycznie różnice na korzyść INFB-1b vs PL otrzymali w ramach oceny jakości życia SIP dla sfery fizycznej dla 6. i 12. miesiąca (wyniki nie przedstawione w niniejszej analizie), a także dla ostatniej wizyty oraz dla sfery psychospołecznej ocenianej w 18 miesiącu ( $p < 0,05$ ) (wyniki nie przedstawione w niniejszej analizie).

W oparciu o powyższe dane oraz bazując na pozytywnym wpływie leczenia interferonem beta-1b na ograniczenie progresji choroby wykazany w analizie klinicznej [48] (patrz rozdział 1.3.3.1), oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY), 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 [67] oraz z wytycznymi AOTMiT [81].

Wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR 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 i Taryfikacji [81] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej de novo w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.



Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [48] oraz bazując na wnioskach z analizy problemu decyzyjnego [49].

#### 1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) 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* [67]. W modelu istnieje możliwość uwzględnienia perspektywy społecznej bazując na kosztach leczenia objawowego związanego ze stanem sprawności chorego (ocenianym skalą EDSS; patrz rozdział 1.3.4.5).

#### 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 (57 lat) 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 [81] oraz akceptowane w przypadku ocenianych analiz dla leków stosowanych w stwardnieniu rozsianym: odpowiednio 63 lata w analizie ekonomicznej do zlecenia 157/2018 [6,17] oraz 51 i 57 lat w analizie 114//2017 [3, 16].

#### 1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [81]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [81]:

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

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* [67] oraz z Wytycznymi AOTMiT [81].

#### 1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [81] 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 [27] oraz NA-SPMS 2004 [76] 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 [74] oraz Tappenden 2006 [75].

### 1.2.2. Główne założenia modelu

Zastosowany w niniejszej analizie model decyzyjny skonstruowano na podstawie odnalezionych modeli ekonomicznych, opisanych w publikacjach Tappenden 2001 [74] oraz Tappenden 2006 [75]. 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 [23] (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

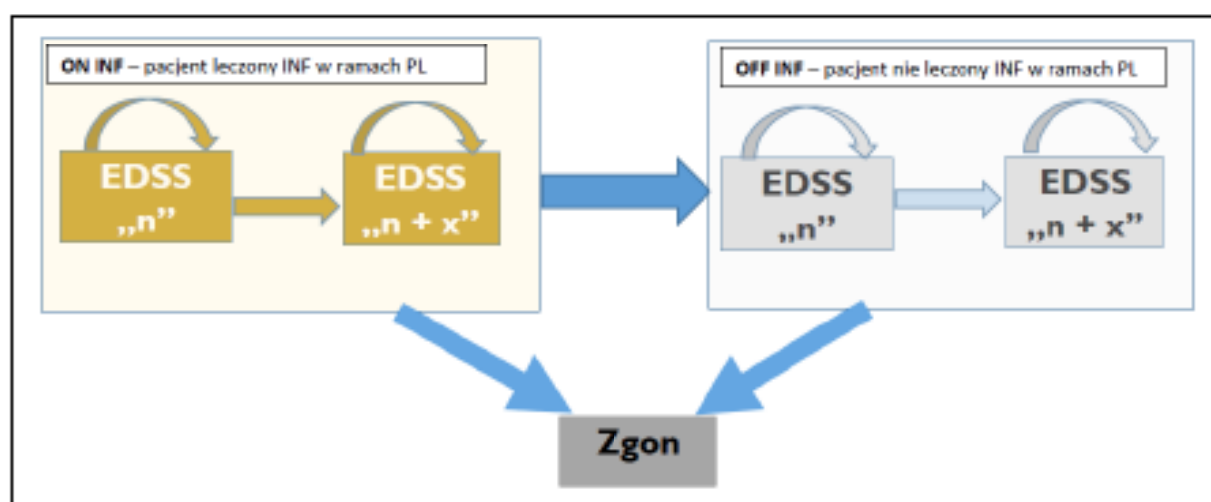
maksymalny możliwy wzrost stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS może wynieść cztery punkty; np. pacjent rozpoczynający terapię w danym stanie EDSS 3,0 może po 1 roku przejść maksymalnie do stanu EDSS 7,0).

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*.

Diagram 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie koszty-użyteczność



Analogicznie, jak w analizach Tappenden 2001 [74] oraz Tappenden 2006 [75] 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 produktem 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 dotyczących stwardnienia rozsianego [74, 75], założono, że postęp niepełnosprawności u pacjentów z SPMS jest procesem jednokierunkowym: nie jest możliwa poprawa sprawności, tj. powrót do wcześniejszego (bardziej łagodnego) stanu EDSS. Założenie to jest zgodne z sugestią analityków AOTMiT zaprezentowaną w AWA 157/2018 [17].
2. Zgodnie z analizą Tran 2013 [23] 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

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® [24]
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 AOTMiT 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 [20].

11. Długość cyklu modelu wynosi 1 rok, podobnie jak w analizach Tappenden 2001 [74] oraz Tappenden 2006 [75] (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) [20,39,47,51], 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 [48]. Ponadto zgodnie z danym NFZ [54] 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 [47] oraz Łobińska 2004 [51] około 69% osób z MS stanowiły kobiety. Analogiczne dane przedstawiono w opracowaniu NFZ z 2009 roku: w ramach programu lekowego 69,81% leczonych pacjentów z RRMS stanowią kobiety, zaś 30,19% mężczyźni [54]. 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 [27,76]) 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 udział na poziomie 58,1% (odsetek kobiet w grupie leczonej INFB-1b z badania EU-SPMS 1998 [27]).

- 
15. Analogicznie, jak autorzy opracowania Tran 2013 [23] w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b (patrz rozdział 1.3.6).
  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) [48,27,76].

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 rozsiały: preparatu Betaferon® dla ramienia interwencji,
- koszty leczenia objawowego uzależnione od stanu chorego ocenianego w skali EDSS (w szczególności koszty z perspektywy społecznej; patrz rozdział 1.3.4.5),
- 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;

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 [81].

### 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

Równocześnie w ramach aktualizacji analizy klinicznej zidentyfikowano badanie Bărcuțean 2018 [18] w którym to pacjenci z SPMS leczeni interferonem beta-1b przez średnio 13,29 lat doświadczyli znaczącego ograniczenia rozwoju niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS:

- Średnia wartość wyjściowa 3,76 ( $\pm 1,66$ ) w okresie leczenia wzrosła tylko do 5,94 ( $\pm 0,84$ ),
- W przypadku uwzględnienia w modelu CUA w ramieniu interferonu beta-1b rozkładu wyjściowego pacjentów na poziomie 50% EDSS 3.5 oraz 50% EDSS 4.0, zmiana z początkowej wartości 3,75 EDSS w okresie 13,29 lat dochodzi do rozwoju niepełnosprawności w grupie chorych leczonych interferonem beta-1b do poziomu 5,65 EDSS.

Wyniki modelowania są zbieżne z wynikami badania Bărcuțean 2018 [18] co potwierdza prawidłowość przyjętych założeń, zwłaszcza w zakresie utrzymywania efektu w czasie (w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie efekt utrzymuje się przez ponad 13 lat).

## 1.3. Parametry modelu

### 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono poniższą charakterystykę pacjentów.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów w modelu

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek	43 lata	Na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej oraz polskich danych epidemiologicznych

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
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 [48]
Maksymalna długość życia chorego	100 lat	Założenie własne (przyjęto horyzont dożywni z określonym maksymalnym wiekiem chorego)
Rozkład pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności ocenianej w skali EDSS	Patrz Tabela 3	Na podstawie [redacted] danych z badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej [48]

### 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) [39,20,47,51], natomiast w okresie kolejnych 10 lat średnio 50% pacjentów przejdzie z postaci RRMS do postaci SPMS [76]. Przyjęty wiek jest zbliżony z wiekiem z badań (EU-SPMS 1998 [21], NA-SPMS 2004 [22]) uwzględnionych w analizie klinicznej [48]. Ponadto, zgodnie z danymi NFZ [54] ponad 56,5% chorych na RRMS leczonych w ramach programu lekowego w 2009 roku 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 3581 chorych na MS (16,8% stanowili pacjenci z SPMS) wynosił 40,7 lat ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 10,2 lat [47]. 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, [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted] Wyjściowe odsetki pacjentów przebywających w wyżej wymienionych stanach oszacowano [redacted] badania Kułakowska 2010 [47] oraz rozkładu pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 [76] uwzględnionym w analizie klinicznej [48] (patrz Tabela 3). [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 3).

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności oceniony w skali EDSS

EDSS	Odsetek pacjentów w danym stanie EDSS [%]			
	[redacted]	NA-SPMS 2004 [76] (grupa placebo)	NA-SPMS 2004 [76] (grupa INFB-1b)	Kułakowska 2010 [47]
[redacted]	[redacted]	3,81%	2,62%	21,45%
[redacted]	[redacted]	6,32%	6,64%	11,85%
[redacted]	[redacted]	24,06%	27,70%	17,05%
[redacted]	[redacted]	7,97%	9,52%	7,82%
[redacted]	[redacted]	4,77%	5,77%	10,14%
[redacted]	[redacted]	3,77%	2,82%	5,74%
[redacted]	[redacted]	27,51%	22,87%	15,89%
[redacted]	[redacted]	21,80%	22,07%	10,05%

### Płeć pacjentów

Zgodnie z danymi z badań populacyjnych Kułakowska 2010 [47] oraz Łobińska 2004 [51] około 69% osób z MS stanowiły kobiety. Analogiczne dane przedstawiono w opracowaniu NFZ z 2009 roku: 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 [48]. 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 osiągnąta 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 [23] oraz Tappenden 2006 [75] w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania choroby w skali EDSS posłużono się danymi zamieszczonymi w pracy Tappenden 2001 [74], w której to na podstawie rejestru London Ontario oszacowano ryzyko progresji wśród pacjentów z SPMS. Do oszacowania ryzyka ( $\lambda_i$ ) i jego wariancji 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 wariancję równą  $\text{Var}(\lambda_i) * (1/\lambda_i^2)$ .

W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane w celu oszacowania wartości ryzyka ( $\lambda_i$ ) w pracy Tappenden 2001 [74] średnie czasy przebywania w danym stanie DSS wśród pacjentów z SPMS.

**Tabela 4. Średni czas przebywania w danym stanie DSS wśród pacjentów z SPMS – naturalny przebieg choroby (BSC)**

DSS	Średni czas w stanie DSS (lata)	Wariancja
3	2,60	0,0588
4	1,68	0,0225
5	2,86	0,0594
6	4,15	0,0839
7	5,38	0,2006
8	9,36	1,1516
9	10,74	5,0143

Ze względu na konieczność wyznaczenia wartości ryzyka ( $\lambda_i$ ) 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 [68], 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 4; 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 ( $\lambda_i$ ).

Tabela 5. Średni czas przebywania w danym stanie EDSS wśród pacjentów z SPMS wraz z obliczoną wartością ryzyka ( $\lambda_i$ ) – naturalny przebieg choroby (BSC)

EDSS	Średni czas w stanie EDSS (lata)	Wartości ryzyka* ( $\lambda_i$ ) 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
8,5	4,680	0,2137
9,0	3,370	0,1862
9,5	3,370	0,1862

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

Na podstawie podanych powyżej wartości ryzyka ( $\lambda_i$ ) – patrz Tabela 5 – wykorzystując standardową formułę [23,74,75]: „ $p_t = 1 - \exp(-(\lambda_i) * t)$ ” – gdzie  $t$  oznacza długość cyklu w macierzy przejścia – wyznaczono macierz przejścia pomiędzy stanami EDSS. Analogicznie, jak autorzy opracowania Tran 2013 [23] 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\_BIA\_Betaferon.xlsm dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 6. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS

Roczne prawdopodobieństwo 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	
Przebiegowy EDSS	3,0	0,463	0,374	0,119	0,085	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 [14] oraz Tecfidera [15], w których to bazując na pracy Patzold 1982 [63] wyznaczono ARR wśród pacjentów z SPMS w zależności od stanu niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS (patrz Tabela 7). 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 [63] wskaźnik w grupie pacjentów z  $EDSS \geq 7,0$  przyjęto na stałym poziomie 0,340.

Tabela 7. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS

EDSS	ARR na podstawie analiz weryfikacyjnych AOTMiT [14,15]	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





Powyższe wyniki z metaanaliz przedstawionych w publikacji Kappos 2004 [38] wskazują, iż zarówno dla populacji ITT, [REDACTED] względne ryzyko wystąpienia progresji niepełnosprawności wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (INFB-1b) [48]. [REDACTED]

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 ( $\lambda_i$ ) (patrz Tabela 5), które to zostały przeskalowane współczynnikiem HR wynoszącym [REDACTED] (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 ( $\lambda_i$ ) w grupie pacjentów poddanych terapii INFB-1b. Wartości HR z przedziału ufności zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 9. Wartość ryzyka ( $\lambda_i$ ) – pacjenci z SPMS z populacji docelowej poddani terapii interferonem beta-1b

EDSS	Wartości ryzyka ( $\lambda_i$ ) uwzględniona w modelu BSC	Wartości ryzyka ( $\lambda_i$ ) uwzględniona w modelu INFB-1b*		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3,0	0,7692	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3,5	0,7692	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4,0	1,1905	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4,5	1,1905	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5,0	0,6993	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5,5	0,6993	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6,0	0,4819	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6,5	0,4819	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7,0	0,3717	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7,5	0,3717	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8,0	0,2137	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8,5	0,2137	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9,0	0,1862	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9,5	0,1862	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* Wartość ryzyka ( $\lambda_i$ ) 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 9 oraz Tabela 8) przejścia pomiędzy stanami EDSS obrazujące przebieg choroby wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze CUA\_BIA\_Betaferon.xlsm dołączonym do niniejszej analizy.

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

Prawdopodobieństwo 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	0,082	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 11. Przebieg choroby INFB-1b (wariant minimalny) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b**

Prawdopodobieństwo 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
	8,0											0,924	0,073	0,003	0,000
	8,5												0,924	0,074	0,002
	9,0													0,933	0,067
	9,5														1,000

Tabela 12. Przebieg choroby INFB-1b (wariant maksymalny) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b

Prawdopodobieństwo 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	0,549	0,342	0,086	0,020	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	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
	4,0			0,395	0,389	0,185	0,028	0,003	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
	5,0					0,580	0,327	0,084	0,008	0,001	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
	6,0							0,687	0,264	0,045	0,003	0,000	0,000	0,000
	6,5								0,687	0,274	0,036	0,003	0,000	0,000
	7,0									0,748	0,221	0,029	0,001	0,000
	7,5										0,748	0,233	0,018	0,001
	8,0											0,846	0,143	0,011
	8,5												0,846	0,144
	9,0													0,865
	9,5													

### 1.3.3.2. Roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Autorzy obu włączonych do analizy klinicznej badań (EU-SPMS 1998 [27] i NA-SPMS 2004 [76]) przedstawili wyniki dla rocznego wskaźnika rzutów (ARR) ocenianego w okresie obserwacji do 3 lat ogółem [48]. Poniżej w tabeli zebrano dane dla tego punktu końcowego wraz z obliczonymi średnimi różnicami końcowych ARR.

Tabela 13. 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 (IIA)	INFB-1b	360	0,44	-0,20 (-0,31; -0,09)	0,0002	Wysoka
	Placebo	358	0,64			
NA-SPMS 2004 (IIA)	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=-0,13 (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 <sup>2</sup> (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 [27], jak i NA-SPMS 2004 [76] jest znacznie mniejszy w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo [48]. 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 [48]. Jak wiadomo, z upływem czasu (wzrostem zaawansowania choroby) oceniany parametr (ARR) maleje w obu grupach [48]. W badaniu

europejskim, zwrócono uwagę na to, iż ARR w obu grupach zmniejsza się z roku na rok podtrzymując efekt leczenia INFB-1b [48].

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 [27]) względem braku leczenia aktywnego (placebo). W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono wyniki badania NA-SPMS 2004 [76], 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 14. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali 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 ( $RR=0,57$ )
■	0,875	0,613	0,499
■	0,710	0,497	0,405
■	0,545	0,382	0,311
■	0,535	0,374	0,305
■	0,524	0,367	0,299
■	0,489	0,342	0,278
■	0,453	0,317	0,258
■	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<sup>®</sup>);
- Koszt leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS (w szczególności koszty z perspektywy społecznej);
- 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) [27,76,48].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

■

■

[Redacted text block]

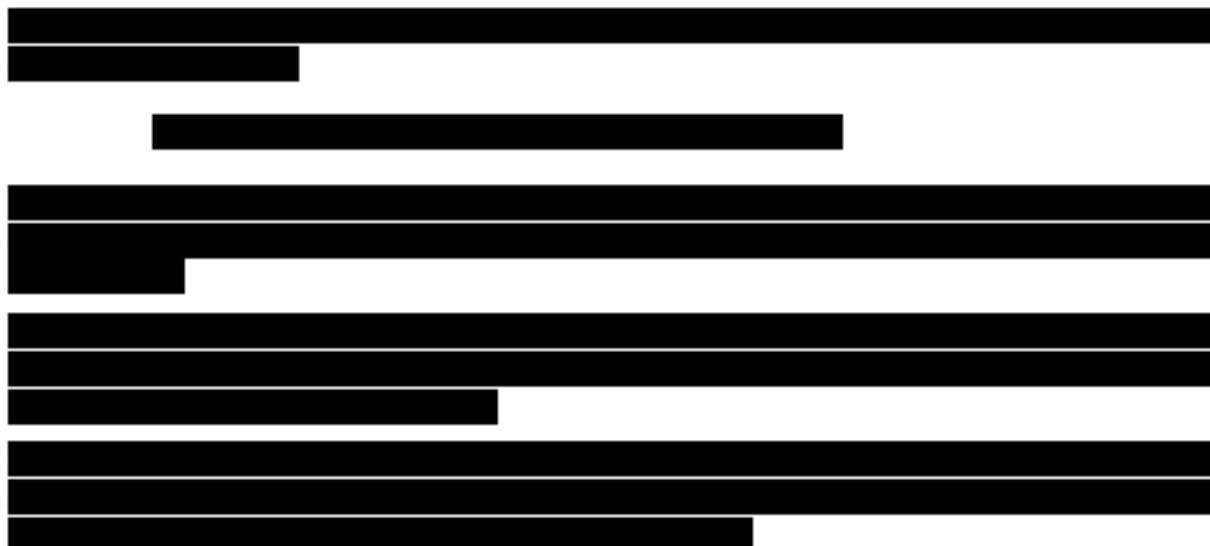


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





### 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 160/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [82] ryczałt roczny za diagnostykę w aktualnych programach leczenia stwardnienia rozsianego wynosi 1 671,00 punktów (dotyczy to zarówno programu leczenia I linii, jak i II linii chorych z RRMS oraz dla chorych z pierwotnie postępującą postacią MS). Ze względu na zbliżony zakres badań wykonywanych w ramach proponowanego oraz aktualnie istniejących programów lekowych w niniejszej analizie przyjęto ryczałt roczny na identycznym poziomie (tj. 1 671,00 punktów). Średnią cenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 1,00 PLN [36].

Tabela 17. 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	1 671,00	1,00	1 671,00

\* 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.

### 1.3.4.4. Koszty leczenia rzutów choroby

W analizie założono, że hospitalizacja związana z leczeniem rzutu choroby będzie rozliczona w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów grupą A36 (zaakceptowany przez AOTMiT w najnowszej analizie weryfikacyjnej do zlecenia 86/2019 [13]). Koszty świadczeń szpitalnych wyceniono na podstawie zarządzenia Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie

określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [83]. Średnią cenę punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 1,00 PLN [36].

Tabela 18. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Rozpoznanie główne	Wartość punktowa	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia z perspektywy NFZ* [PLN]
A36	Choroby demielinizacyjne	G35 Stwardnienie rozsiane	3 900,00	1,00	3 900,00

\* Pacjent nie ponosi kosztów związanych z hospitalizacją

#### 1.3.4.5. Koszty leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS

Zgodnie z wcześniejszą oceną AOTMiT [10] ustalenie kosztów leczenia objawowego na podstawie publikacji (Szmurło 2014 [72]) przeliczającej koszty leczenia SPMS z perspektywy czeskiego płatnika na koszty wyrażone w PLN, ograniczało wiarygodność uzyskanych kosztów w analizie. Autorzy publikacji Szmurło 2014 podkreślają, że pomimo kilku podobieństw pomiędzy systemami opieki medycznej Polski i Czech, występują też znaczące różnice w systemach finansowania świadczeń medycznych, które mogą wpływać na praktykę kliniczną i zużycie zasobów [10].

W ramach przeprowadzonego dodatkowego wyszukiwania analiz HTA (raport Oceny Technologii Medycznych; ang. Health Technology Assessment) w zasobach Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT [21] (patrz rozdział 1.3.6) dotyczących stwardnienia rozsianego zidentyfikowano publikację Selmaj 2017 [69], w której przedstawiono koszty stanów zdrowia związanych z niepełnosprawnością mierzoną w skali EDSS w warunkach polskich. Analitycy Agencji zaakceptowali przyjęcie kosztów dla poszczególnych stanów EDSS z ww. badania w analizach ekonomicznej dla leku Ocrevus [6], Lemtrada [5] oraz Mavenciad [4].

W oparciu o powyższe informacje w ramach niniejszej aktualizacji w celu ograniczenia niepewności w zakresie kosztów leczenia objawowego zdecydowano się na wykorzystanie kosztów z badania Selmaj 2017 [69] (wartości zaczerpnięto z analizy dla leku Ocrevus [6]; patrz poniższa tabela).

Tabela 19. Koszty leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS – analiza podstawowa w oparciu o dane z badania Selmaj 2017 [69] (wartości zaczerpnięto z analizy dla leku Ocrevus [6])

Perspektywa	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali 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
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]	8 058	11 207	11 728	10 782	7 208	6 816	12 129
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	9 605	11 616	12 956	11 505	7 596	8 936	14 967
Perspektywa społeczna [PLN]	28 734	35 592	40 406	58 650	64 090	83 593	145 232
Perspektywa pacjenta [PLN]	1 547	409	1 228	723	388	2 120	2 838

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z analizy dla leku Avonex [8] oraz Szmurło 2014 [72] wykorzystane w raporcie z 2015 roku [58].

Tabela 20. Koszty leczenia objawowego opracowane na podstawie CUA Avonex [8] oraz publikacji Szmurło 2014 [72] – analiza wrażliwości

Perspektywa	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali 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
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]	3 201	4 231	3 400	6 191	17 033	24 045	31 794
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	11 914	13 679	13 582	17 108	28 685	36 432	44 916



Perspektywa	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali 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
Perspektywa społeczna [PLN]	32 370	43 277	46 685	52 953	76 775	88 316	109 845
Perspektywa pacjenta [PLN]	8 713	9 448	10 182	10 917	11 652	12 387	13 122

Ponadto w celu sprawdzenia wpływu zmiany kosztów leczenia objawowego na wyniki CUA w ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowo odpowiednio wzrost (o 20% w stosunku do stanu początkowego; patrz Tabela 19 oraz Tabela 21) oraz spadek (o 20% w stosunku do stanu początkowego; patrz Tabela 19 oraz Tabela 21) kosztów leczenia objawowego dla poszczególnych stanów EDSS. Arbitralne uwzględnienie zmiany wartości w modelu ekonomicznym w przypadku braku alternatywnych danych jest powszechnie akceptowalną praktyką przez analityków AOTMiT [11,12].

Tabela 21. Koszty leczenia objawowego (BSC) – analiza wrażliwości

Perspektywa	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali 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
<b>Koszt leczenia objawowego z uwzględnieniem stanu chorego w skali EDSS – spadek o 20%</b>							
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]	6 446	8 966	9 382	8 626	5 766	5 453	9 703
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	7 684	9 293	10 365	9 204	6 077	7 149	11 974
Perspektywa społeczna [PLN]	22 987	28 474	32 325	46 920	51 272	66 874	116 186
<b>Koszt leczenia objawowego z uwzględnieniem stanu chorego w skali EDSS – wzrost o 20%</b>							
Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) [PLN]	9 670	13 448	14 074	12 938	8 630	8 179	14 555
Perspektywa wspólna (pacjent + NFZ) [PLN]	11 526	13 939	15 547	13 806	9 115	10 723	17 960
Perspektywa społeczna [PLN]	34 481	42 710	48 487	70 380	76 908	100 312	174 278

### 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 [48] stwierdzono, że w okresie 3 lat odpowiednio 12,5% (=45/360 pacjentów w badaniu EU-SPMS 1998 [27]) oraz 9% (=30/317 pacjentów w badaniu NA-SPMS 2004 [76]) 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 [27] – w której to w okresie 3 lat 8 pacjentów spośród 360 poddanych leczeniu INFB-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 2018 roku [19]. 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 [14, 15] 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 [64]:

- dla pacjentów z MS z łagodnym stopniem niepełnosprawności (EDSS 3,0-3,5) przyjęto SMR na poziomie 1,60 [14,15,64];
- dla pacjentów z MS z umiarkowanym stopniem niepełnosprawności (EDSS 4,0-6,5) przyjęto SMR na poziomie 1,84 [14,15,64];
- dla pacjentów z MS z ciężkim upośledzeniem ruchowym (EDSS  $\geq 7,0$ ) przyjęto SMR na poziomie 4,44 [14,15,64].

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 22. 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) [19]	Kobiety (populacja ogólna) [19]	Średnia 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	0,00343	0,00112	0,00184	0,00294	0,00338	0,00815
44	0,00373	0,00127	0,00203	0,00325	0,00374	0,00902
45	0,00408	0,00143	0,00225	0,00360	0,00414	0,01000
46	0,00448	0,00160	0,00249	0,00399	0,00459	0,01107
47	0,00493	0,00178	0,00276	0,00441	0,00507	0,01224
48	0,00541	0,00197	0,00304	0,00486	0,00559	0,01348
49	0,00592	0,00218	0,00334	0,00534	0,00614	0,01483
50	0,00648	0,00240	0,00366	0,00586	0,00674	0,01627
51	0,00710	0,00264	0,00402	0,00644	0,00740	0,01786
52	0,00779	0,00292	0,00443	0,00709	0,00815	0,01967
53	0,00858	0,00323	0,00489	0,00782	0,00899	0,02170
54	0,00947	0,00360	0,00542	0,00867	0,00997	0,02406
55	0,01045	0,00403	0,00603	0,00963	0,01110	0,02679
56	0,01151	0,00456	0,00671	0,01074	0,01235	0,02981
57	0,01264	0,00514	0,00747	0,01194	0,01374	0,03314
58	0,01381	0,00576	0,00826	0,01321	0,01519	0,03663
59	0,01504	0,00639	0,00907	0,01451	0,01669	0,04028
60	0,01633	0,00702	0,00991	0,01586	0,01824	0,04401
61	0,01779	0,00763	0,01079	0,01727	0,01986	0,04792
62	0,01936	0,00827	0,01171	0,01873	0,02154	0,05198

Wiek pacjenta	Roczne prawdopodobieństwo zgonu					
	Mężczyźni (populacja ogólna) [19]	Kobiety (populacja ogólna) [19]	Średnia 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**
63	0,02107	0,00893	0,01269	0,02031	0,02336	0,05636
64	0,02290	0,00965	0,01376	0,02201	0,02531	0,06108
65	0,02477	0,01049	0,01492	0,02387	0,02745	0,06623
66	0,02663	0,01143	0,01614	0,02583	0,02970	0,07167
67	0,02845	0,01248	0,01743	0,02789	0,03207	0,07739
68	0,03025	0,01365	0,01880	0,03007	0,03458	0,08345
69	0,03209	0,01492	0,02024	0,03239	0,03725	0,08988
70	0,03404	0,01628	0,02179	0,03486	0,04009	0,09673
71	0,03623	0,01776	0,02349	0,03758	0,04321	0,10428
72	0,03871	0,01938	0,02537	0,04060	0,04669	0,11265
73	0,04155	0,02115	0,02747	0,04396	0,05055	0,12198
74	0,04476	0,02312	0,02983	0,04773	0,05488	0,13244
75	0,04832	0,02532	0,03245	0,05192	0,05971	0,14408
76	0,05225	0,02782	0,03539	0,05663	0,06512	0,15715
77	0,05659	0,03071	0,03873	0,06197	0,07127	0,17197
78	0,06144	0,03419	0,04264	0,06822	0,07845	0,18931
79	0,06691	0,03849	0,04730	0,07568	0,08703	0,21001
80	0,07308	0,04380	0,05288	0,08460	0,09729	0,23477
81	0,07999	0,05021	0,05944	0,09511	0,10937	0,26392
82	0,08753	0,05770	0,06695	0,10712	0,12318	0,29725
83	0,09546	0,06595	0,07510	0,12016	0,13818	0,33344
84	0,10379	0,07460	0,08359	0,13374	0,15380	0,37113
85	0,11186	0,08343	0,09224	0,14759	0,16973	0,40956
86	0,12030	0,09236	0,10102	0,16163	0,18588	0,44854
87	0,12916	0,10162	0,11016	0,17625	0,20269	0,48910
88	0,13866	0,11151	0,11993	0,19188	0,22066	0,53247
89	0,14899	0,12234	0,13060	0,20896	0,24031	0,57987
90	0,16024	0,13427	0,14232	0,22771	0,26187	0,63190
91	0,17229	0,14748	0,15517	0,24827	0,28551	0,68896
92	0,18503	0,16158	0,16885	0,27016	0,31068	0,74969
93	0,19848	0,17659	0,18338	0,29340	0,33741	0,81419
94	0,21262	0,19251	0,19874	0,31799	0,36569	0,88242
95	0,22746	0,20934	0,21496	0,34393	0,39552	0,95441
96	0,24299	0,22707	0,23201	0,37121	0,42689	1,00000
97	0,25922	0,24568	0,24988	0,39980	0,45977	1,00000
98	0,27612	0,26516	0,26856	0,42969	0,49415	1,00000
99	0,29369	0,28547	0,28802	0,46083	0,52995	1,00000
100	0,31189	0,30658	0,30823	0,49316	0,56714	1,00000

\* 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)

#### 1.3.5.4. Compliance

Na podstawie danych z publikacji Unger 2001 [78] około 75% pacjentów leczonych interferonem beta-1b ukończyło badanie NA-SPMS 2004 [76] 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 [28]. 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).

### 1.3.6. 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 zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years – QALY*) [81]. 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 autorzy analizy INAR 2015 [58] przeprowadzili 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.

Spośród włączonych do przeglądu 13 publikacji tylko w czterech publikacjach: Jones 2013 [37], Kobelt 2002 [41], Nikfar 2013 [55] oraz Forbes 1999 [31] 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 [62] zidentyfikowanej na podstawie przeglądu Naci 2010 [53].

W związku z powyższym autorzy analizy INAR 2015 [58] przeprowadzili dodatkowe wyszukiwanie zasobów Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT w celu wyszukania analiz HTA dotyczących stwardnienia rozsianego. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano analizę ekonomiczną Dworakowska 2014 [26], w której to przedstawiono dane z badań fumarynu dimetylu obejmujące łącznie 10 240 obserwacji oraz dane z badania Orme 2007 [62] dla pacjentów z SPMS (autorzy pracy Dworakowska 2014 [26] uzyskali dostęp do danych pierwotnych z badania Orme 2007 [62]).

Tabela 23. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów na podstawie pracy Dworakowska 2014 [26]

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	0,6309	0,3816	0,3005	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 [62] (autorzy analizy Dworakowska 2014 [26] uzyskali dostęp do danych pierwotnych z badania Orme 2007 [62])							
SPMS (brak rzutów) / EQ-5D	0,368	0,61	0,514	0,431	0,393	-0,051	-0,195
SPMS (z rzutem choroby) / EQ-5D	0,359	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 [62] 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 [62]). W odnalezionych pozostałych pracach w ramach przeglądu nie zidentyfikowano podobnego przypadku wzrostu wartości użyteczności wraz ze wzrostem stopnia niepełnosprawności (patrz rozdział 2.2.2).

W ramach niniejszej analizy wykonano dodatkowe wyszukiwanie zasobów Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT w celu zidentyfikowania najnowszych (2018-2020) analiz ekonomicznych dotyczących stwardnienia rozsianego (w szczególności uwzględniających w modelu ekonomicznym użyteczności dla SPMS) [21]:

- Analiza ekonomiczna do zlecenia 157/2018 dla leku Ocrevus [6] w zakresie programu lekowego: *"Leczenie stwardnienia rozsianego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10: G35)"*. W ramach systematycznego przeglądu użyteczności w bazie PubMed (27 września 2017) zidentyfikowano 58 publikacji, w tym jedyne badanie przeprowadzone w warunkach polskich: Selmaj 2017 [69] (patrz Tabela 24).
- Analiza ekonomiczna do zlecenia 135/2018 dla leku Lemtrada [5] w zakresie programu lekowego: *"Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10: G35)"*. W ramach systematycznego przeglądu użyteczności w bazie PubMed (15 grudnia 2017) zidentyfikowano 27 publikacji, w tym Selmaj 2017 [69] (patrz Tabela 24).
- Analiza ekonomiczna do zlecenia 121/2018 dla leku Mavencad [4] w zakresie programu lekowego: *"Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)"*. W ramach systematycznego przeglądu użyteczności w bazie PubMed (12 czerwca 2018) zidentyfikowano 28 publikacji, w tym Selmaj 2017 [69] (patrz Tabela 24).
- W przypadku analizy ekonomicznej do zlecenia 86/2019 dla leku Gilenya [7] w zakresie programu lekowego: *"B.46. Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)"* zaczerniono strategię wyszukiwania, stąd trudno określić prawidłowość wykonanego przeglądu (w szczególności autorzy opracowania nie zidentyfikowali jedynego badania przeprowadzonego w warunkach polskich: Selmaj 2017 [69] pomimo włączenia opracowania głównego Kobelt 2017 [44]).

W ramach badania Selmaj 2017 [69] prezentowano zmianę w zakresie jakości życia wśród 411 polskich pacjentów z MS (64% z RRMS, 15% SPMS oraz 18% z PPMS) w zależności od stopnia niepełnosprawności w skali EDSS. Użyteczności przedstawione w badaniu uwzględniały polski zestaw użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania Golicki 2010 [33,34].

Tabela 24. Wartości użyteczności dla polskich pacjentów w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – Selmaj 2017 [69]

Normy	Stopień niepełnosprawności oceniany w skali EDSS										
	0	1	2	3	4	5	6	6,5	7	8	9
Polskie	0,927	0,880	0,819	0,738	0,758	0,670	0,667	0,666	0,616	0,327	0,030
Brytyjskie	0,849	0,771	0,674	0,563	0,590	0,499	0,478	0,471	0,399	0,061	-0,221

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [81]: *"Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności."* W oparciu o powyższe zapisy wytycznych AOTMiT w ramach niniejszej aktualizacji zdecydowano się na wykorzystaniu wyników przeglądu przeprowadzonego w lutym 2015 roku [58] (patrz rozdział 2.2) przy równoczesnym uwzględnieniu rezultatów wskazanych powyżej trzech przeglądów [6,5,4].

W pierwotnej analizie ekonomicznej INAR 2015 [58] wartości użyteczności w modelu określono na podstawie raportu Dworakowska 2014 [26] (bazującym na danych bezpośrednio z opracowania Orme 2007 [62]), jednakże



w ramach niniejszej aktualizacji zgodnie z sugestią AOTMiT [6] w analizie podstawowej zastosowano wartości użyteczności dla populacji polskiej z badania Selmaj 2017 [69] jako najbardziej optymalne dla warunków niniejszej analizy. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano wartości z pracy Orme 2007 [62] oraz analizy Dworakowska 2014 [26] (patrz Tabela 26). Warto zauważyć, iż w rozważanych przeglądach [4,5,6] również uwzględniano w modelach wartości z publikacji Orme 2007 [62], stąd przeprowadzona analiza wrażliwości jest optymalna. Ponadto zidentyfikowane pozostałe badania odnoszą się głównie do populacji chorych z RRMS lub łącznie MS bez dokładnego rozróżnienia na SPMS [4,5,6]. Wyjątkiem publikacja Hawton 2016 [35] w której to zaprezentowano niekompletne wartości dla trzech stanów EDSS 6-8 w SPMS, stąd trudno uznać ją za odpowiednią do wykorzystania w modelu.

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 [75] dla stanu EDSS 9,5 przyjęto wartość  $-0,594$  [30] (pacjent znajdujący się w stanie EDSS 9,5 spełnia wszystkie kryteria „najgorszego” stanu w skali EQ-5D [30]; wartość przyjęta zarówno w grupie pacjentów z rzutem, jak i bez rzutu). Podobnie, jak w pierwotnej analizie [58] spadek użyteczności związany z pojedynczym rzutem choroby przyjęto na poziomie 0,009 (Dworakowska 2014 [26]). 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 7 oraz Tabela 14). Przykładowo w grupie pacjentów w stanie EDSS 3,0 poddanych terapii INFB-1b roczny wskaźnik rzutów wynosi 0,613 (patrz Tabela 14), stąd średnia wartość użyteczności dla pacjentów poddanych terapii INFB-1b wynosi:  $0,732 = 0,738 - 0,613 \times 0,009$ . 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:  $0,730 = 0,738 - 0,875 \times 0,009$ .

Tabela 25. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA – analiza podstawowa

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
Analiza podstawowa – wartości w oparciu o normy polskie z badania Selmaj 2017													
SPMS – INFB-1b	0,732	0,744	0,755	0,711	0,667	0,665	0,664	0,664	–*	–*	–*	–*	–*
SPMS – BSC	0,730	0,742	0,753	0,709	0,665	0,664	0,663	0,662	0,613	0,468	0,324	0,175	0,027

\* 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 25).

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano:

1. Dane z raportu Dworakowska 2014 [26]
2. Dane z pracy Orme 2007 [62];

3. Rozważono spadek użyteczności związany z rzutem choroby wyznaczony w oparciu o pracę Orme 2007 [62] (0,071) oraz średni czas trwania pojedynczego rzutu choroby (77,2 dni; grupa placebo z badania NA-SPMS [76]). Średni spadek użyteczności związany z rzutem wynosi 0,01498 (=0,071 x 77,2 dni / 365 dni);
4. Brak wpływu wystąpienia rzutu na spadek wartości użyteczności (0,000). Wartość użyteczności u danego pacjenta w stanie EDSS leczonego interferonem beta-1b jest analogiczna jak u pacjenta leczonego jedynie objawowo (BSC) (wartość w grupie SPMS-INFb-1b identyczna, jak w grupie SPMS-BSC; patrz Tabela 26).

**Tabela 26. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA – analiza wrażliwości**

Populacja	Stożenie niepełnosprawności oceniany w skali EDSS												
	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9
<b>Analiza wrażliwości – wartości z raportu Dworakowska 2014</b>													
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
<b>Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy wrażliwości – na podstawie Orme 2007 [62]</b>													
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
<b>Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy wrażliwości – spadek użyteczności związany z rzutem choroby na podstawie Orme 2007 [62] z uwzględnieniem średniego czasu trwania rzutu na podstawie NA-SPMS [76]</b>													
SPMS – INFb-1b	0,729	0,741	0,752	0,708	0,664	0,663	0,662	0,662	–*	–*	–*	–*	–*
SPMS – BSC	0,725	0,737	0,750	0,706	0,662	0,661	0,660	0,660	0,611	0,466	0,322	0,173	0,025
<b>Wartości użyteczności uwzględnione w ramach analizy wrażliwości – brak wpływu wystąpienia rzutu choroby na wartość użyteczności</b>													
SPMS – INFb-1b	0,738	0,748	0,758	0,714	0,670	0,669	0,667	0,666	–*	–*	–*	–*	–*
SPMS – BSC	0,738	0,748	0,758	0,714	0,670	0,669	0,667	0,666	0,616	0,472	0,327	0,179	0,030

\* 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 [62] 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 [62]. Dodatkowo zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [66] 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%) [22].

Na podstawie powyższych danych, analogicznie jak autorzy opracowania Tran 2013 [23] w analizie podstawowej nie rozważono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b.



Równocześnie w ramach analizy dodatkowej (patrz wariant 24 analizy wrażliwości w rozdziale 1.7.2) uwzględniono spadek użyteczności na poziomie 0,05 u 30% pacjentów leczonych INFB-1b (bazując na danych przedstawionych w pracy Tappenden 2001 [74]) w każdym roku prowadzonej terapii. Należy zauważyć, iż w pracy Prosser 2004 [65] spadek użyteczności dotyczył tylko pierwszych 6 miesięcy terapii.









#### 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 [79] 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 Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017 [60] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 49 008 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy  $3 \times 49\,008$  PLN, tj. 147 024 PLN/QALY.

#### 1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 27. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ / wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ / wspólna [PLN]	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Parametry kosztowe</i>			
			
			
Koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym	1 671,00 / 1 671,00	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	3 900,00 / 3 900,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Nie dotyczy. Koszt wyznaczono w oparciu o obowiązujące zarządzenie prezesa NFZ (patrz rozdział 1.3.4.4)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ / wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ / wspólna [PLN]	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Koszt leczenia objawowego (BSC) w zależności od stanu chorego ocenianego w skali EDSS	Patrz Tabela 19 (z uwzględnieniem perspektywy społecznej)	Wzrost/spadek poszczególnych wartości o odpowiednio $\pm 20\%$ (patrz Tabela 21). Dodatkowo dane z publikacji Szmurlo 2014 (patrz Tabela 20)	Koszt leczenia objawowego w zależności od stanu EDSS chorego został oszacowany na podstawie najbardziej aktualnych danych kosztowych z badania Selmaj 2017 [69]. W ramach analizy PSA uwzględniono rozkład normalny z SD na poziomie 10% średniej dla danego stanu EDSS. Arbitralnie przyjęto szeroki zakres zmienności w celu oceny wpływu parametru na wyniki modelowania. Dodatkowo rozważono dane z pracy Szmurlo 2014 [72]
<b>Parametry dotyczące skuteczności</b>			
Progresja choroby wśród chorych poddanych terapii BSC	Patrz Tabela 6	Nie dotyczy	Macierz przejścia dla naturalnego przebiegu choroby wyznaczona na podstawie danych zamieszczonych w pracy Tappenden 2001 [74] (na podstawie rejestru London Ontario)
Progresja choroby wśród chorych poddanych terapii INFB-1b	Patrz Tabela 10	Patrz Tabela 11 oraz Tabela 12	Nowe macierze przejścia wyznaczono bazując na skrajnych wartościach HR obliczonych w ramach analizy klinicznej [48] (patrz rozdział 1.3.3.1). W ramach PSA uwzględniono rozkład log-normalny dla parametru HR (zgodnie ze wskazanym przedziałem patrz Tabela 8)
Średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie leczonych BSC	Patrz Tabela 7	Nie dotyczy	Średnioroczny wskaźnik rzutów (ARR) w populacji pacjentów z SPMS wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w analizach weryfikacyjnych agencji AOTMiT [14,15] (bazując na pracy Patzold 1982 [63])
Średnioroczny wskaźnik rzutów w grupie leczonych INFB-1b	Patrz Tabela 14	Patrz Tabela 14	W ramach analizy wrażliwości rozważono RR na poziomie 0,37 bazując na obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej [48] (patrz rozdział 1.3.3.2). W ramach analizy PSA uwzględniono rozkład normalny z SD na poziomie 10% wartości wyjściowej z analizy deterministycznej.
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>			
Wartość użyteczności w zależności od stanu chorego ocenianego w skali EDSS	Patrz Tabela 23	Patrz Tabela 26	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 [21]) – patrz rozdział 1.3.6. W analizie PSA uwzględniono rozkład normalny z SD na poziomie 10% wartości wyjściowej z analizy deterministycznej dla danego stanu EDSS. Dodatkowo bazując na danych przedstawionych w pracy Tappenden 2001 [74] w ramach wariantu dodatkowe analizy wrażliwości uwzględniono spadek użyteczności na poziomie 0,05 u 30% pacjentów leczonych INFB-1b w każdym roku prowadzonej terapii (w pracy Prosser 2004 [63] spadek użyteczności dotyczył tylko pierwszych 6 miesięcy terapii) – patrz rozdział 1.3.6
<b>Pozostałe parametry</b>			
Wiek początkowy chorego włączony do programu lekowego	43 lata	41 lat oraz 47 lat	Wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badań włączonych do przeglądu [48]: EU-SPMS 1998 [27], NA-SPMS 2004 [76] (patrz rozdział 1.3.1). W analizie probabilistycznej przyjęto rozkład normalny z SD na poziomie 10% wartości wyjściowej z analizy deterministycznej.
Odsetek kobiet w populacji pacjentów z SPMS	69%	38,1%	Wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badań włączonych do przeglądu [48]: EU-SPMS 1998 [27], NA-SPMS 2004 [76] (patrz rozdział 1.3.1). W analizie probabilistycznej przyjęto rozkład normalny z SD na poziomie 10% wartości wyjściowej z analizy deterministycznej.
Stan neurologiczny pacjentów	Patrz Tabela 3	Patrz Tabela 3	Wartości uwzględnione w ramach analizy wrażliwości zaczerpnięto z badania NA-SPMS 2004 [76] oraz z pracy Kułakowska 2010 [47] (patrz rozdział 1.3.1).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ / wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ / wspólna [PLN]	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii INFβ-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). W analizie probabilistycznej przyjęto rozkład normalny z SD na poziomie 10% wartości wyjściowej z analizy deterministycznej.
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). W analizie probabilistycznej przyjęto rozkład normalny z SD na poziomie 10% wartości wyjściowej z analizy deterministycznej.
Prawdopodobieństwo zgonu	Patrz Tabela 22	Nie dotyczy	Prawdopodobieństwo zgonu wyznaczono w oparciu o dane GUS 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 1.3.5.4. W analizie probabilistycznej przyjęto rozkład normalny z SD na poziomie 10% wartości wyjściowej z analizy deterministycznej ograniczony dodatkowo wartościami skrajnymi z analizy jednokierunkowej (tj. 86% oraz 100%).
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 [81] oraz w celu oceny wpływu na wyniki modelowania (patrz rozdziały 1.3.4.1 oraz 1.3.4.3).
Stopa dyskontowa	Koszty 3%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [81] i Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [67]
Horyzont czasowy w modelu	Dożywotni	10 lat	Wartość przyjęta zgodnie z 10 letnim okresem trwania badania Kuhle 2010 [46] na grupie pacjentów z pracy EU-SPMS [27]
Próg opłacalności	147 024 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [79] /Wartość ustalona urzędowo

## 1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania INFβ-1b vs BSC przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania INFβ-1b vs BSC

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora









Tabela 31. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC – perspektywa społeczna

Strategia leczenia			Perspektywa społeczna (bez RSS)	
			Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]			1 145 019,25	1 046 893,77
Koszt inkrementalny [PLN]			98 125,48	
Efekt [QALY]			6,6396	5,7242
Efekt inkrementalny [QALY]			0,9354	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]			104 899,45	

### 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):

- 0) Analiza podstawowa
- 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) Wartość użyteczności na podstawie analizy Dworakowska 2014
- 8) Spadek użyteczności związany z rzutem choroby w oparciu o pracę Orme 2007 oraz badanie NA-SPMS
- 9) Brak różnic w zakresie wartości użyteczności dla danego EDSS pomiędzy INFB-1b, a BSC (brak wpływu wystąpienia rzutu choroby na obniżenie wartości użyteczności)
- 10) Średni wiek chorego rozpoczynającego terapię w ramach programu na poziomie 41 lat
- 11) Średni wiek chorego rozpoczynającego terapię w ramach programu na poziomie 47 lat
- 12) Odsetek kobiet w populacji docelowej chorych z SPMS na poziomie 58,1%
- 13) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS – badanie NA-SPMS (grupa placebo)
- 14) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS – badanie NA-SPMS (grupa INFB-1b)
- 15) Rozkład pacjentów z SPMS ze względu na wyjściowy stan w skali EDSS – badanie Kułakowska 2010
- 16) Compliance na poziomie 86%
- 17) Compliance na poziomie 100%
- 18) Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii INFB-1b z powodu zdarzeń niepożądanych na poziomie 0,00%
- 19) Prawdopodobieństwo rezygnacji z terapii z powodu braku współpracy/odmowy kontynuacji leczenia ze strony pacjenta na poziomie 0,00%
- 20) Korekta połowy cyklu uwzględniona dla kosztów interferonu-beta-1b oraz kosztów monitorowania terapii
- 21) Koszty leczenia objawowego związane ze stanem sprawności chorego ocenianym skalą EDSS – CUA Avonex oraz Szmurło 2014
- 22) Stopy dyskontowe: koszty 0%, efekty 0%

23) Horyzont czasowy analizy: 10 lat

24) Spadek użyteczności o 0,05 związany z terapią interferonem beta-1b u 30% leczonych

Wyniki analizy wrażliwości (patrz tabela poniżej) wykazały stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa NFZ

#	Wyniki z uwzględnieniem RSS						Wyniki bez uwzględnienia RSS					
	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	T	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	T
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
0)							305 558	6,660	148 330	5,724	168 082	
1)							279 268	6,660	122 847	5,724	167 220	
2)							331 849	6,660	173 814	5,724	168 944	
3)							339 039	7,253	148 330	5,724	124 783	
4)							272 033	6,068	148 330	5,724	359 949	
5)							304 485	6,662	148 330	5,724	166 472	
6)							305 558	3,051	148 330	2,118	168 412	
7)							305 558	2,580	148 330	1,660	170 900	
8)							305 558	6,628	148 330	5,691	167 843	
9)							305 558	6,708	148 330	5,774	168 440	
10)							311 278	6,626	153 808	5,650	161 378	
11)							293 548	6,645	137 138	5,792	183 426	
12)							302 230	6,662	145 204	5,750	172 157	
13)							296 698	6,475	147 597	5,556	162 339	
14)							293 767	6,389	146 939	5,468	159 434	
15)							316 240	7,301	151 245	6,335	170 789	
16)							291 622	6,660	148 330	5,724	153 184	
17)							313 300	6,660	148 330	5,724	176 359	
18)							333 333	6,807	148 330	5,724	170 838	
19)							310 400	6,685	148 330	5,724	168 620	
20)							295 285	6,660	148 330	5,724	157 099	
21)							371 981	6,660	241 318	5,724	139 683	
22)							447 109	7,898	257 296	6,307	119 283	
23)							242 431	5,535	94 114	5,233	491 337	
24)							305 558	6,594	148 330	5,724	180 712	

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

#	Wyniki z uwzględnieniem RSS						Wyniki bez uwzględnienia RSS					
	Koszt [PLN]		Efekt [QALY]		ICUR [PLN/QALY]	T	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/QALY]	T
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]				
0)							322 928	6,660	166 683	5,724	167 032	
1)							293 164	6,660	137 528	5,724	166 380	
2)							352 693	6,660	195 837	5,724	167 684	
3)							355 877	7,253	166 683	5,724	123 792	
4)							290 005	6,068	166 683	5,724	358 844	

#							Wyniki bez uwzględnienia RSS					
							Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	
							Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
5)							321 855	6,662	166 683	5,724	165 425	
6)							322 928	3,051	166 683	2,118	167 360	
7)							322 928	2,580	166 683	1,660	169 832	
8)							322 928	6,628	166 683	5,691	166 795	
9)							322 928	6,708	166 683	5,774	167 388	
10)							329 665	6,626	173 268	5,650	160 278	
11)							308 897	6,645	153 270	5,792	182 508	
12)							319 031	6,662	162 932	5,750	171 140	
13)							313 844	6,475	165 925	5,556	161 053	
14)							311 026	6,389	165 369	5,468	158 163	
15)							333 281	7,301	169 123	6,335	169 922	
16)							308 992	6,660	166 683	5,724	152 134	
17)							330 671	6,660	166 683	5,724	175 308	
18)							350 569	6,807	166 683	5,724	169 807	
19)							327 746	6,685	166 683	5,724	167 573	
20)							312 655	6,660	166 683	5,724	156 049	
21)							528 588	6,660	398 978	5,724	138 557	
22)							483 165	7,898	295 433	6,307	117 976	
23)							250 118	5,535	101 949	5,233	490 847	
24)							322 928	6,594	166 683	5,724	179 583	

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa społeczna

#							Wyniki bez uwzględnienia RSS					
							Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	
							Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
0)							1 145 019	6,660	1 046 894	5,724	104 899	
1)							950 837	6,660	841 697	5,724	116 674	
2)							1 339 202	6,660	1 252 090	5,724	93 125	
3)							1 142 481	7,253	1 046 894	5,724	62 544	
4)							1 148 667	6,068	1 046 894	5,724	296 141	
5)							1 143 946	6,662	1 046 894	5,724	103 464	
6)							1 145 019	3,051	1 046 894	2,118	105 105	
7)							1 145 019	2,580	1 046 894	1,660	106 658	
8)							1 145 019	6,628	1 046 894	5,691	104 751	
9)							1 145 019	6,708	1 046 894	5,774	105 123	
10)							1 197 483	6,626	1 103 086	5,650	96 739	
11)							1 039 702	6,645	933 820	5,792	124 171	
12)							1 115 474	6,662	1 015 163	5,750	109 977	
13)							1 150 603	6,475	1 058 875	5,556	99 872	
14)							1 155 850	6,389	1 065 866	5,468	97 710	
15)							1 101 990	7,301	1 000 667	6,335	104 882	
16)							1 131 083	6,660	1 046 894	5,724	90 002	
17)							1 152 761	6,660	1 046 894	5,724	113 176	
18)							1 165 157	6,807	1 046 894	5,724	109 208	



#							Wyniki bez uwzględnienia RSS					
							Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	
							Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
19)						1 148 501	6,685	1 046 894	5,724	105 714		
20)						1 134 746	6,660	1 046 894	5,724	93 917		
21)						1 131 338	6,660	1 024 099	5,724	114 663		
22)						2 170 766	7,898	2 083 068	6,307	55 111		
23)						623 576	5,535	507 714	5,233	383 824		
24)						1 145 019	6,594	1 046 894	5,724	112 782		

### 1.7.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe koszty, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto rozkłady prawdopodobieństwa wskazane w rozdziale 1.5 *Zestawienie parametrów wejściowych modelu* (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe lub błąd standardowy zgodnie z dostępnymi danymi, lub (w przypadku braku danych) arbitralnie uwzględniono odchylenie na poziomie 10% średniej).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z/bez uwzględnienia RSS.

						Wyniki bez uwzględnienia RSS	
						Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>							
						157 228	0,935
						156 911	0,939
						156 269	0,922
<b>Perspektywa wspólna</b>							
						156 246	0,935
						155 982	0,939
						155 182	0,920

		Wyniki bez uwzględnienia RSS	
		Koszt inkrementalny [PLN]	Efekt inkrementalny [QALY]
<b>Perspektywa społeczna</b>			
Analiza podstawowa		98 125	0,935
Średnia (PSA)		98 337	0,935
Mediana (PSA)		98 855	0,920

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (10 000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy (przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat):

[Redacted content]

- Wyniki bez RSS: średnia różnica całkowitych kosztów stosowania produktu Betaferon w porównaniu leczeniem objawowym BSC wyniosła 156 911 PLN, natomiast średnia różnica QALY: 0,939, co potwierdza stabilność wyników analizy podstawowej.

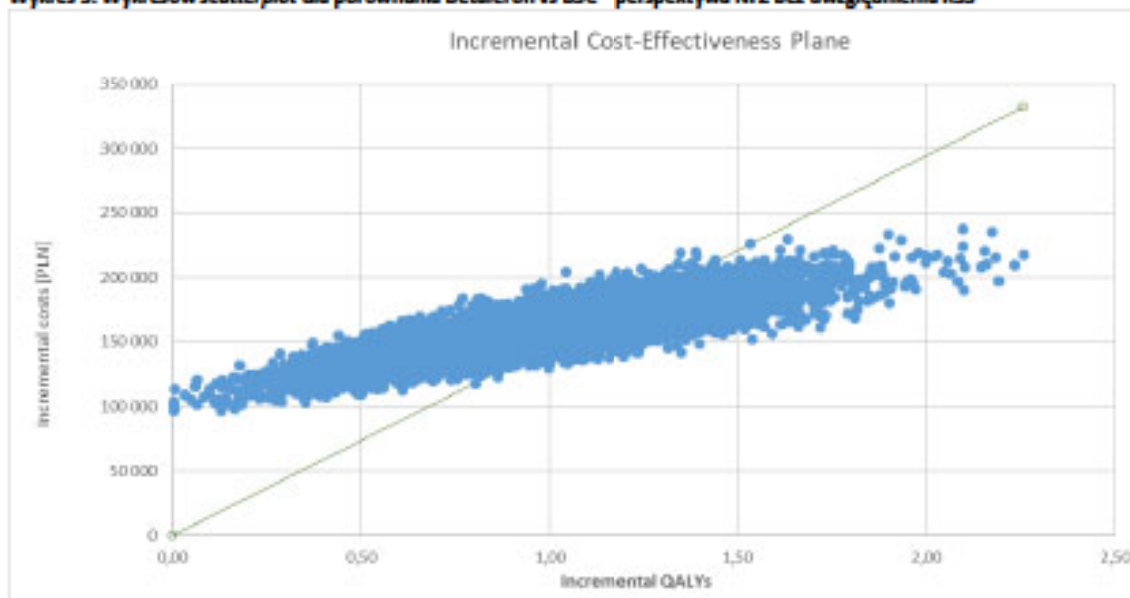
Dodatkowo zaprezentowano wykresy rozrzutu (ang. *scatterplot*) oraz krzywe akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve, CEAC*).

#### Perspektywa NFZ

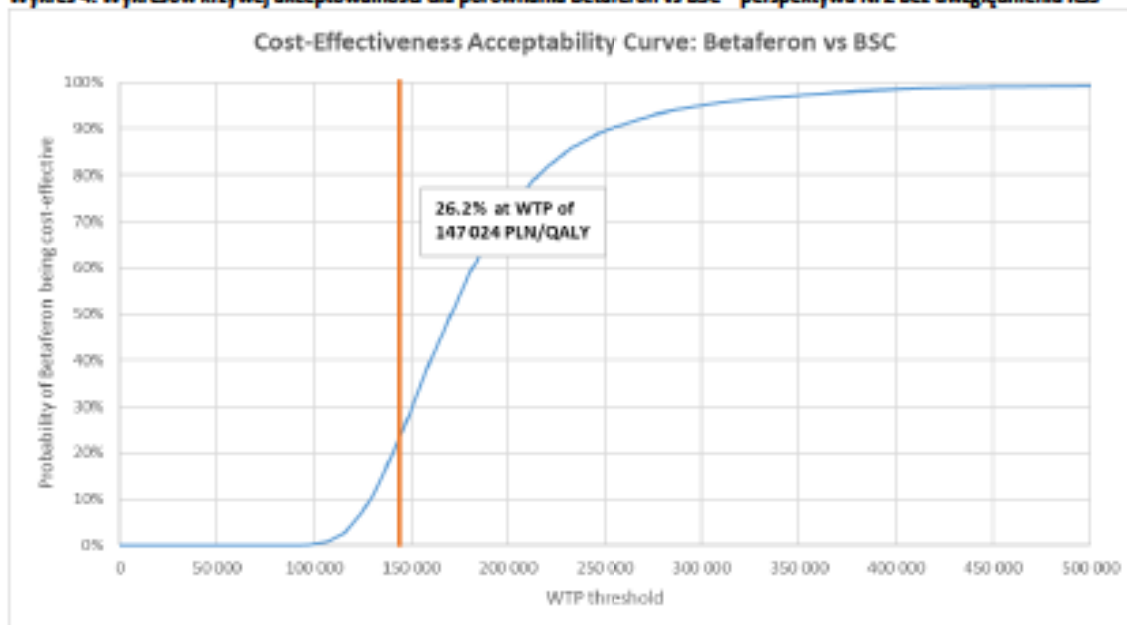
[Redacted content]



Wykres 3. Wykresów scatterplot dla porównania Betaferon vs BSC – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

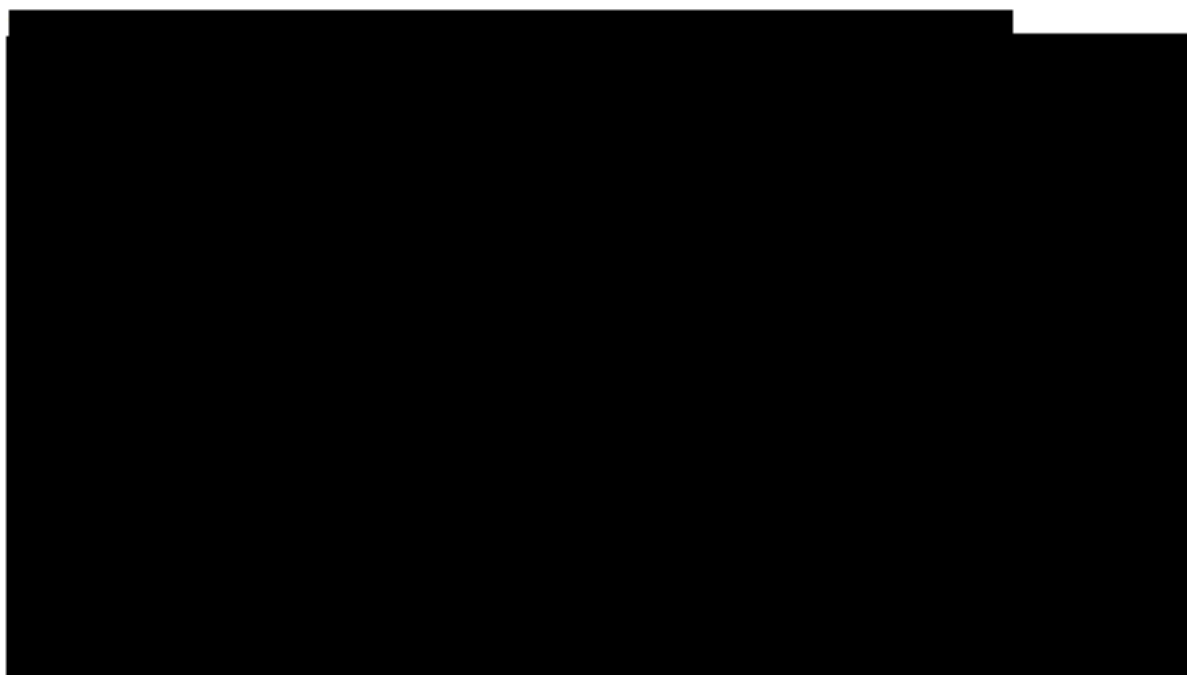


Wykres 4. Wykresów krzywej akceptowalności dla porównania Betaferon vs BSC – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

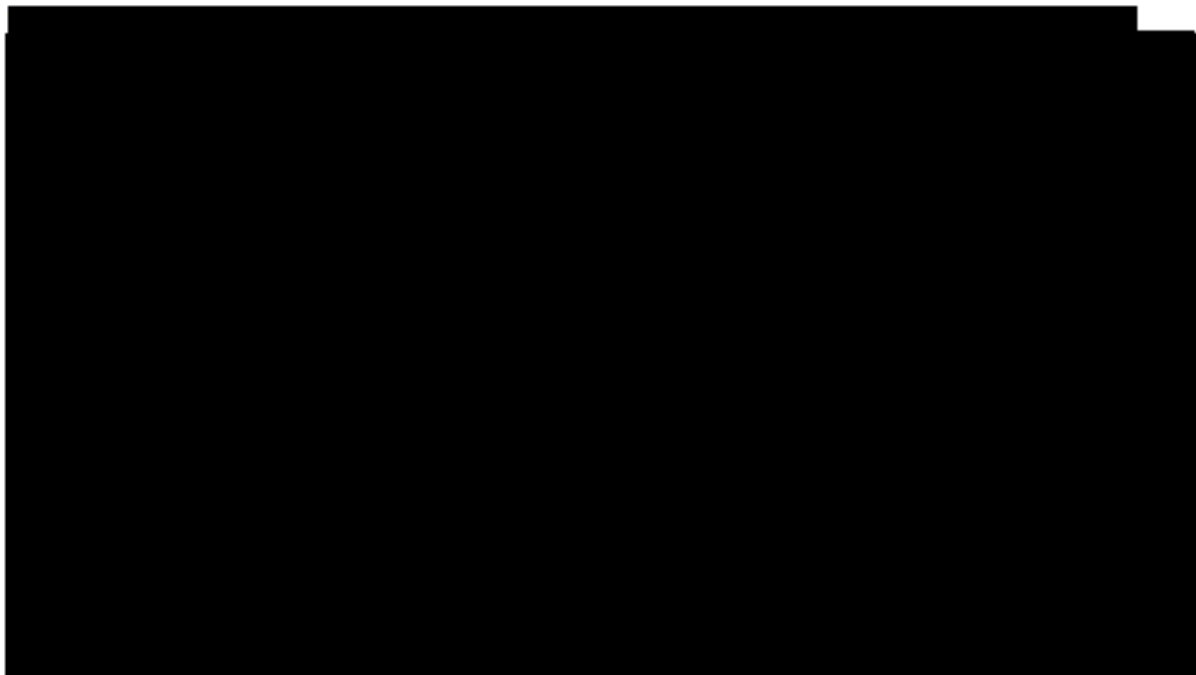


Należy zauważyć, iż [REDACTED] dla produktu Betaferon<sup>®</sup> strategia ta jest w 26,2% przypadków opcją efektywną kosztowo (tj. ICUR znacznie poniżej progu opłacalności), co wskazuje na stabilność wyników modelu CUA.

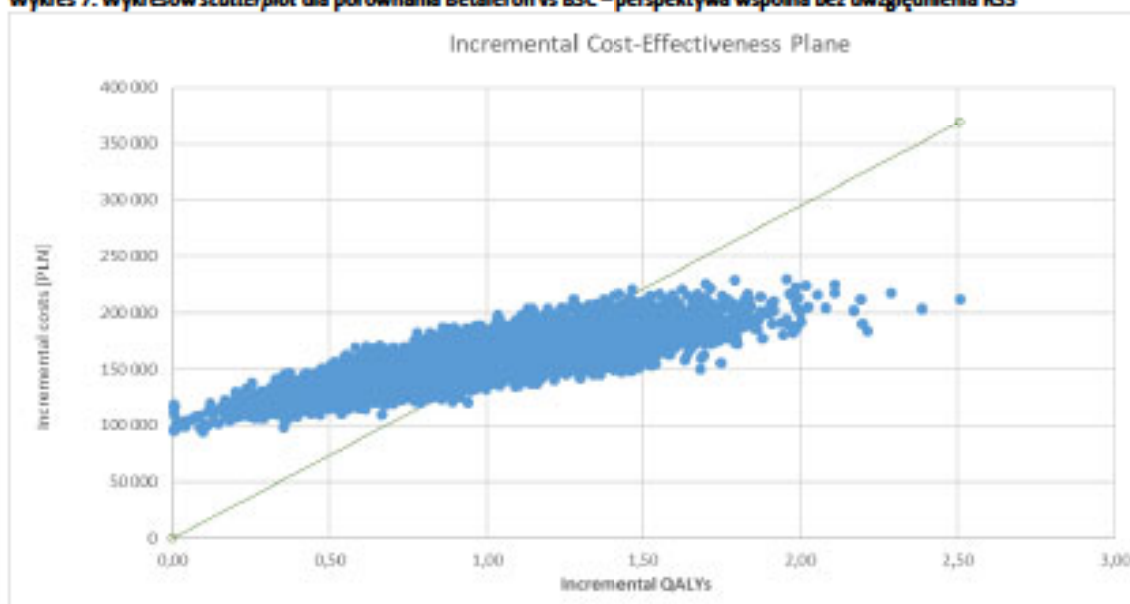
#### Perspektywa wspólna



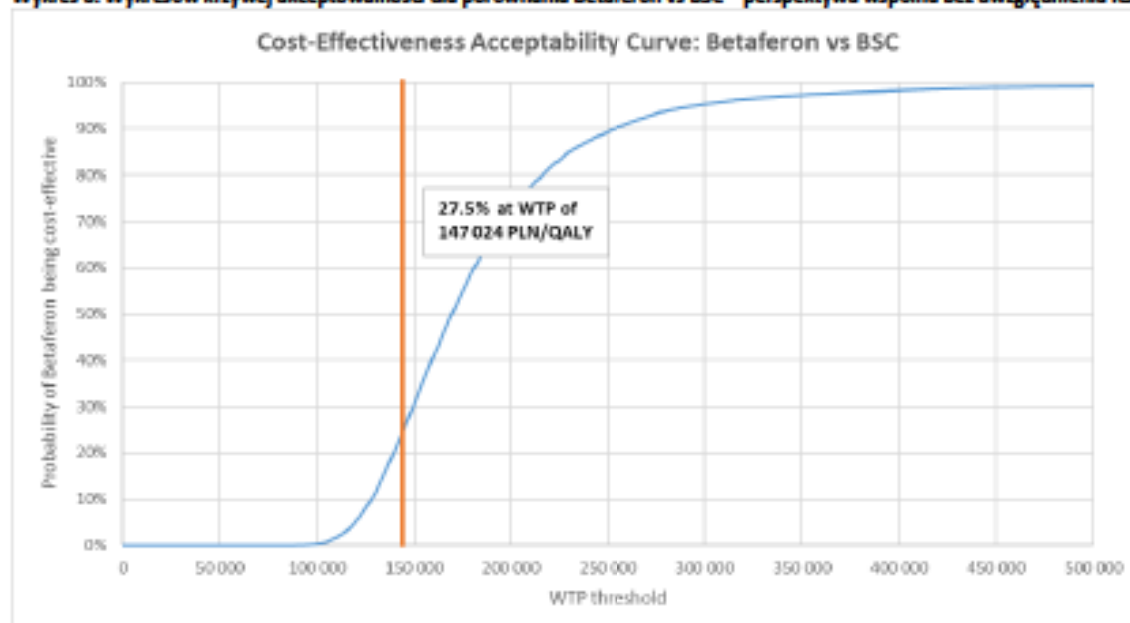




Wykres 7. Wykresów scatterplot dla porównania Betaferon vs BSC – perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS

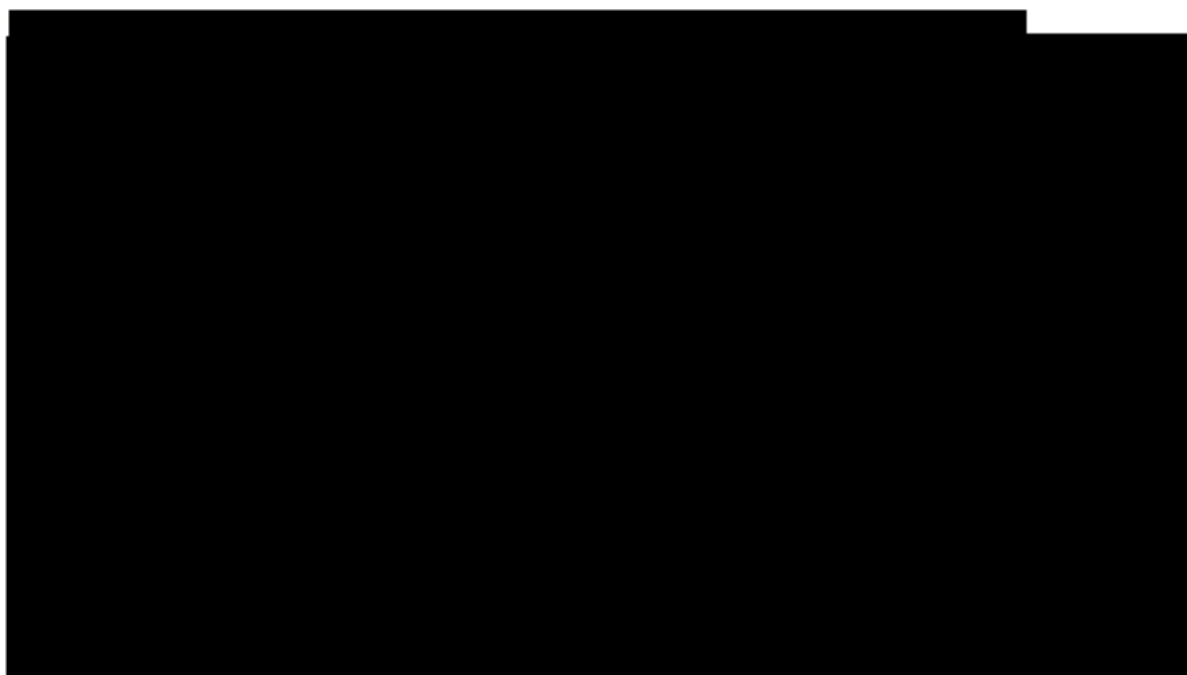


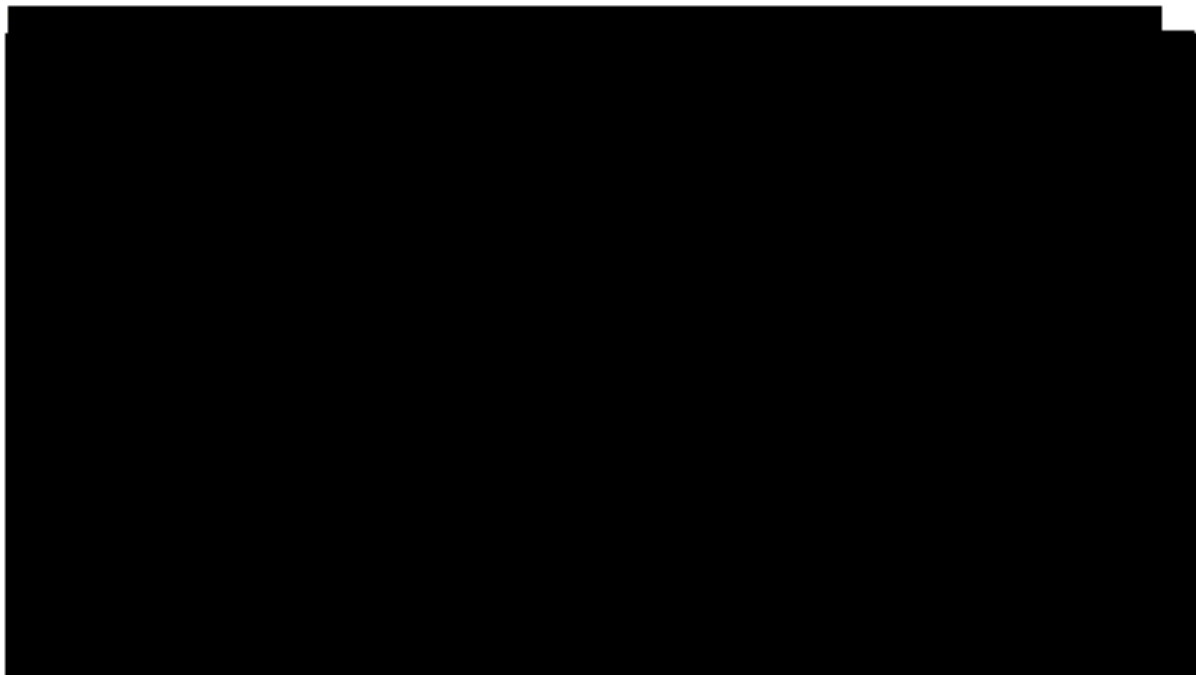
Wykres 8. Wykresów krzywej akceptowalności dla porównania Betaferon vs BSC – perspektywa wspólna bez uwzględnienia RSS



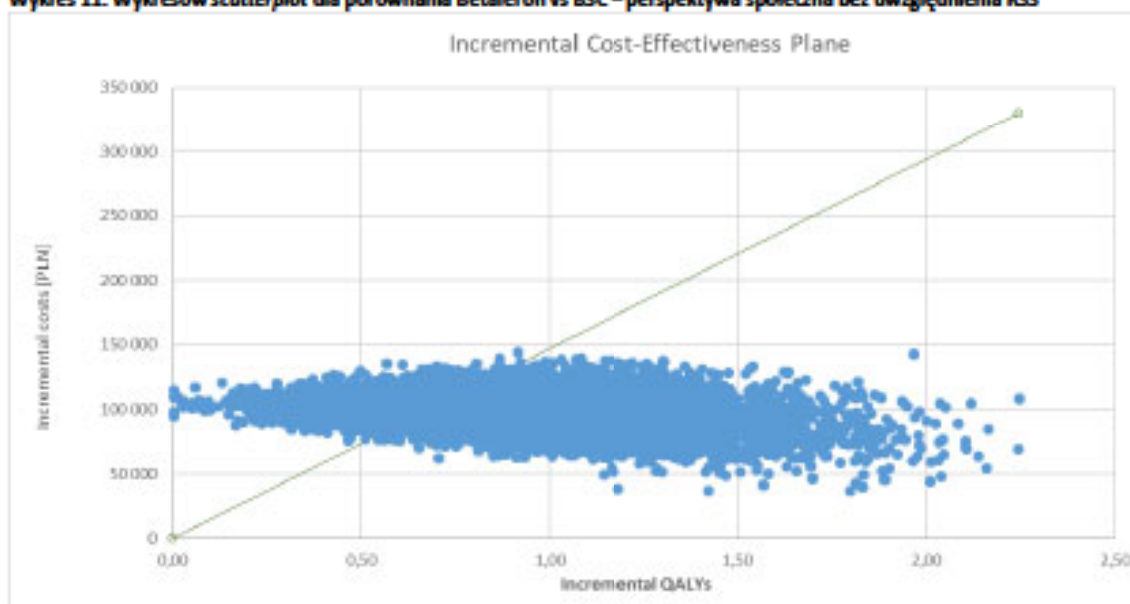
W perspektywie wspólnej [REDACTED] dla produktu Betaferon® strategia ta jest w 27,5% przypadków opcją efektywną kosztowo (tj. ICUR znacznie poniżej progu opłacalności).

#### Perspektywa społeczna

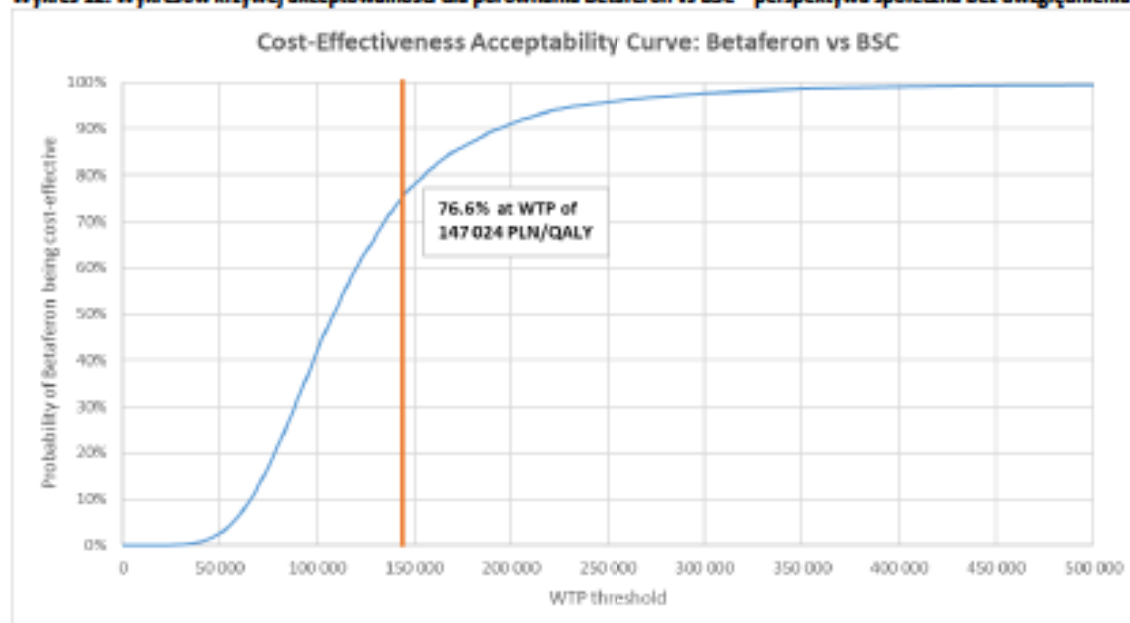




Wykres 11. Wykresów scatterplot dla porównania Betaferon vs BSC – perspektywa społeczna bez uwzględnienia RSS



Wykres 12. Wykresów krzywej akceptowalności dla porównania Betaferon vs BSC – perspektywa społeczna bez uwzględnienia RSS



W perspektywie społecznej [REDACTED] dla produktu Betaferon® strategia ta jest w 76,6% przypadków opcją efektywną kosztowo (tj. ICUR znacznie poniżej progu opłacalności).

#### 1.7.4. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [67]

[REDACTED]  
[REDACTED] Aktualnie brak jest refundowanych leków w przedmiotowym wskazaniu (wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego w czynnym stadium choroby potwierdzonym rzutami), które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla interferonu beta-1b [49,71].

W procesie systematycznego wyszukiwania [48] zidentyfikowano dwie randomizowane próby kliniczne (EU-SPMS 1998 oraz NA-SPMS 2004) z grupami równoległymi, w których porównano efektywność kliniczną interferonu beta-1b (INFB-1b) z placebo w populacji dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. [REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED] Analogicznie średni ARR zarówno w badaniu EU-SPMS 1998 [27], jak i NA-SPMS 2004 [76] jest znacznie mniejszy w grupie INFB-1b w porównaniu do grupy placebo [48]. 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 [48].

Zgodnie z definicją technologii medycznej w rozumieniu ustawy o świadczeniach [80] 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 [79].

## 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 w ramach aktualizacji zakończono dnia 25.10.2019 r.

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 poglądowe 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 niezmiennosc skuteczności leku w czasie (tzn. przyjęto, że skuteczność interferonu beta-1b jest stała w czasie). Bazując na danych z badań włączonych do analizy klinicznej [48] można wywnioskować, iż w zakresie ograniczenia progresji ocenianej w skali EDSS efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym: m.in. badanie Bärcuțean 2018 [18] w którym to pacjenci z SPMS leczeni interferonem beta-1b przez średnio 13,29 lat doświadczyli znaczącego ograniczenia rozwoju niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS (patrz rozdział 1.2.3).

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.

W pierwotnej analizie ekonomicznej INAR 2015 [58] wartości użyteczności w modelu określono na podstawie raportu Dworakowska 2014 [26] (bazującym na danych bezpośrednio z opracowania Orme 2007 [62]), jednakże w ramach niniejszej aktualizacji zgodnie z sugestią AOTMiT [6] w analizie podstawowej zastosowano wartości użyteczności dla populacji polskiej z badania Selmaj 2017 [69] jako najbardziej optymalne dla warunków niniejszej analizy. Należy zauważyć, iż wykorzystanie norm brytyjskich i (lub) wartości z alternatywnych publikacji (Orme 2007 [62] i Dworakowska 2014 [26]) nie zmienia wnioskowania (patrz wyniki analizy wrażliwości w rozdziale 1.7.2 – zmiana w zakresie zyskanych QALY dla interwencji i komparatora, bez znaczącego wpływu na wartość inkrementalną QALY).

Analogicznie, jak w analizach Tran 2013 [23] oraz Tappenden 2006 [75], w celu modelowania progresji choroby ocenianej w skali EDSS posłużono się danymi z bazy London Ontario zamieszczonymi w pracy Tappenden 2001 [74]. 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 oszacowano z uwzględnieniem wyceny grupy JGP A36 „Choroby demienilizacyjne”. Nie uwzględniono potencjalnie wyższych kosztów związanych z dłuższą trwającą hospitalizacją. Równocześnie w modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji kosztu leczenia rzutu, w szczególności przyjęcie wartości 0,00 PLN nie wpływa na wnioskowanie (wzrost wartości ICUR o 1,13%).

W celu oszacowania kosztów leczenia objawowego w zależności od stanu sprawności pacjenta ocenianej w skali EDSS posłużono się najbardziej aktualnymi danymi z publikacji Selmaj 2017 [69] w której przedstawiono koszty stanów zdrowia w warunkach polskich. Analitycy Agencji zaakceptowali przyjęcie kosztów z ww. badania w analizach ekonomicznej dla leku Ocrevus [6], Lemtrada [5] oraz Mavenclad [4].

Podobnie jak autorzy opracowania Tran 2013 [23], w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z leczeniem interferonem beta-1b. Bazując na wynikach pracy Orme 2007 [62] 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 [62]. Dodatkowo zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [66] większość działań niepożądanych wystąpiła w pierwszym miesiącu od rozpoczęcia terapii (w kolejnych miesiącach leczenia częstość występowania działań niepożądanych stopniowo zmniejszała się).

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 [74]) w każdym roku prowadzonej terapii (w pracy Prosser 2004 [65] spadek użyteczności dotyczył tylko pierwszych 6 miesięcy terapii), nie zmienia wniosków niniejszej analizy ( ) – patrz wariant 24 analizy wrażliwości w rozdziale 1.7.2).

Zgodnie z badaniem obserwacyjnym Rio 2005 [66] 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), wykorzystanych 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 i tym samym zmniejszeniem wartości współczynnika ICUR o 6,55%.

Ponadto w ramach analizy podstawowej rozpatrzono współczynnik *compliance* na poziomie 95% (patrz rozdział 1.3.5.4), 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 [24]). W praktyce może się okazać, iż tylko pacjenci odnoszący korzyści ( ) przyjmują niemal wszystkie przewidziane dawki leku (95%). Natomiast z dużym prawdopodobieństwem część chorych, u których w danym roku wystąpiła wyraźna progresja ( ), 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 zmniejszają 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® i tym samym przeszacowuje koszty po stronie interwencji.

## 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.

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 ( )

Równocześnie w ramach aktualizacji analizy klinicznej zidentyfikowano badanie Bărcuțean 2018 [18] w którym to pacjenci z SPMS leczeni interferonem beta-1b przez średnio 13,29 lat doświadczyli znaczącego ograniczenia rozwoju niepełnosprawności mierzonego w skali EDSS:

- Średnia wartość wyjściowa 3,76 ( $\pm 1,66$ ) w okresie leczenia wzrosła tylko do 5,94 ( $\pm 0,84$ ),

- W przypadku uwzględnienia w modelu CUA w ramieniu interferonu beta-1b rozkładu wyjściowego pacjentów na poziomie 50% EDSS 3.5 oraz 50% EDSS 4.0, zmiana z początkowej wartości 3,75 EDSS w okresie 13,29 lat dochodzi do rozwoju niepełnosprawności w grupie chorych leczonych interferonem beta-1b do poziomu 5,65 EDSS.

Wyniki modelowania są zbieżne z wynikami badania Bărcuțean 2018 [18] co potwierdza prawidłowość przyjętych założeń, zwłaszcza w zakresie utrzymywania efektu w czasie (w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie efekt utrzymuje się przez ponad 13 lat).

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 [31], Kobelt 2000 [41], Kobelt 2002 [42] oraz Touchette 2003 [77] bezpośrednio dotyczyły populacji pacjentów z SPMS. W analizie Forbes 1999 [31] (koszt/QALY wyniósł ponad 1 mln £) uwzględniono stosunkowo krótki 30 miesięczny horyzont analizy oraz tylko niektóre składowe koszty związane z terapią MS. W pracach Kobelt 2000 [41] (koszt/QALY wyniósł od 39 tys. \$ do około 62 tys. \$) oraz Kobelt 2002 [42] (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 [77] (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 dożywotniego horyzontu czasowego, zaś rozpatrzona populacja pacjentów z SPMS

#### Odniesienie do progu opłacalności

#### Wnioski końcowe

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ), jak i z perspektywy wspólnej 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

W przypadku nie uwzględnienia RSS współczynnik ICUR wyniósł odpowiednio 168 082 PLN/QALY i 167 032 PLN/QALY.

Równocześnie uwzględnienie kosztów z perspektywy społecznej z pracy Selmaj 2017 [69] (patrz rozdział 1.3.4.5) powoduje, iż strategia z wykorzystaniem interferonu beta-1b. Warto zaznaczyć, iż w ramach perspektywy społecznej nie uwzględniono wpływu niepełnosprawności pacjentów z SPMS na jakość życia ich opiekunów i tym samym w sposób istotny ograniczono potencjalny dodatkowy efekt interwencji.

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 [redacted] [redacted] pozwala na skuteczne ograniczenie progresji choroby ocenianej w skali EDSS [48]. Wnioskowane leczenie będzie stosowane w wąskiej grupie pacjentów, u których z powodu opóźnienia progresji choroby koszty ponoszone na leczenie objawowe (z perspektywy społecznej) 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 poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową preparatu Betaferon<sup>®</sup>, 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 SPMS. W celu optymalizacji strategii wyszukiwania i ograniczenia możliwego pominięcia istotnych publikacji uwzględniono szerszą populację (tj. SPMS), niż wynikałoby to z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (patrz rozdział 2.3).

W wyniku przeprowadzonego pierwotnego wyszukiwania w 2015 roku odnaleziono 13 analiz oceniających opłacalność stosowania interferonu beta-1b w rozpatrywanym wskazaniu SPMS. W ramach aktualizacji nie zidentyfikowano dodatkowej analizy ekonomicznej dla interferonu beta-1b w SPMS (patrz Diagram 3).

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Betaferon<sup>®</sup>. Poniższa strategia została przeprowadzona przez autora analizy klinicznej [50].

Tabela 36. 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
9.	(*interferon beta 1b*)	22
10.	(*interferon beta1b*)	1
11.	(*beta 1b interferon*)	1
12.	(*beta1b interferon*)	0
13.	(*interferon beta 1b, recombinant*)	0
14.	(*recombinant 17 serine interferon beta*)	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	("recombinant beta1b interferon")	0
16.	("recombinant interferon beta 1b")	0
17.	("r1b 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
34.	#22 AND #33	7

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

Tabela 37. 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 "r1b 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 38. 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 beta1b"	16
11.	"beta 1b interferon"	6
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"	5
17.	"ifn 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



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
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 39. 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 beta1b	19
12.	beta AND 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)	1765
13.	beta1b 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 beta1b 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.	rim 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
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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
36.	#25 AND #35	528
37.	#25 AND #35 AND [embase]/lim	506

Data ostatniego wyszukiwania: 23.01.2015r.

### Zaktualizowana strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych (październik 2019 roku)

W poniższych tabelach przedstawiono zaktualizowaną strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Betaferon\*.

**Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interferonu beta-1b (30-10-2019)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	("interferon beta-1b" [Supplementary Concept]) OR (betaferon) OR (betaseron) OR ("beta seron") OR (beneseron) OR (extavia) OR ("beta ifn 1b") OR ("interferon beta serine") OR ("ifn beta ser") OR ("interferon beta 1b") OR ("interferon beta1b") OR ("beta 1b interferon") OR ("beta1b interferon") OR ("interferon beta 1b, recombinant") OR ("recombinant 17 serine interferon beta") OR ("recombinant beta1b interferon") OR ("recombinant interferon beta 1b") OR ("r1fn beta 1b") OR ("sh 579") OR ("sh579") OR ("zk 157046") OR ("zk157046") OR ("Beta-Seron") OR (Beta-IFN-1b) OR ("IFN-Beta Ser") OR ("Ser[17] IFN-beta") OR ("Interferon Beta, Serine[17]") OR ("Interferon Beta, Ser[17]") OR ("Serine[17] Interferon Beta") OR ("beta interferon [17 serine]") OR ("interferon beta [17 serine]") OR ("interferon beta-1b, recombinant") OR ("recombinant beta interferon [17 serine]") OR ("recombinant interferon beta-1b") OR ("r1fn beta-1b")	1 854
2.	("Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[Mesh]) OR (spms) OR ("chronic progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, chronic progressive") OR ("secondary progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, secondary progressive") OR ("progressive relapsing multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, progressive relapsing") OR ("remittent progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, remittent progressive ") OR (Multiple Sclerosis, Chronic Progressive)	7 000
3.	#1 and #2	228
4.	#1 and #2 Filters: Publication date from 2015/01/01	24

**Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla interferonu beta-1b (25-10-2019)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [interferon beta-1b] explode all trees	160
2.	"betaferon" OR "betaseron" OR "beta seron" OR "beneseron" OR "extavia" OR "beta ifn 1b" OR "interferon beta serine" OR "ifn beta ser" OR "interferon beta 1b" OR "interferon beta1b" OR "beta 1b interferon" OR "beta1b interferon" OR "interferon beta 1b, recombinant" OR "recombinant 17 serine interferon beta" OR "recombinant beta1b interferon" OR "recombinant interferon beta 1b" OR "r1fn beta 1b" OR "sh 579" OR "sh579" OR "zk 157046" OR ("zk157046") OR "interferon beta-1b" OR "Beta-Seron" OR "Beta-IFN-1b" OR "Beta-IFN-1b" OR "IFN-Beta Ser" OR "Ser[17] IFN-beta" OR "Interferon Beta, Serine[17]" OR "Interferon Beta, Ser[17]" OR "Serine[17] Interferon Beta" OR "beta interferon [17 serine]" OR "interferon beta [17 serine]" OR "interferon beta-1b, recombinant" OR "recombinant beta interferon [17 serine]" OR "recombinant interferon beta-1b" OR "r1fn beta-1b"	462
3.	#1 OR #2	462
4.	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees	224
5.	"Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" OR "spms" OR "chronic progressive multiple sclerosis" OR "multiple sclerosis, chronic progressive" OR "secondary progressive multiple sclerosis" OR "multiple sclerosis, secondary progressive" OR "progressive relapsing multiple sclerosis" OR "multiple sclerosis, progressive relapsing" OR "remittent progressive multiple sclerosis"	1 015
6.	#3 OR #4	1 015
7.	#3 and #6	80
8.	#3 and #6 Filters: Publication date from Jan 2015	36

**Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b (25-10-2019)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(betaferon) OR (betaseron) OR ("beta seron") OR (beneseron) OR (extavia) OR ("beta ifn 1b") OR ("interferon beta serine") OR ("ifn beta ser") OR ("interferon beta 1b") OR ("interferon beta1b") OR ("beta 1b interferon") OR ("beta1b interferon") OR ("interferon beta 1b, recombinant") OR ("recombinant 17 serine interferon beta") OR ("recombinant beta1b interferon") OR ("recombinant interferon beta 1b") OR ("ifn beta 1b") OR ("sh 579") OR (sh579) OR ("zk 157046") OR (zk157046) OR ("Beta-Seron") OR (Beta-IFN-1b) OR ("IFN-Beta Ser") OR ("Ser17 IFN-beta") OR ("Interferon Beta Serine17") OR ("Interferon Beta Ser17") OR ("Serine17 Interferon Beta") OR ("beta interferon [17 serine]") OR ("interferon beta [17 serine]") OR ("interferon beta-1b recombinant") OR ("recombinant beta interferon [17 serine]") OR ("recombinant interferon beta-1b") OR ("ifn beta-1b")	33
2.	(spms) OR ("chronic progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, chronic progressive") OR ("secondary progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, secondary progressive") OR ("progressive relapsing multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, progressive relapsing") OR ("remittent progressive multiple sclerosis") OR ("multiple sclerosis, remittent progressive") OR (Multiple Sclerosis, Chronic Progressive)	29
3.	#1 and #2	8
4.	#1 and #2 Publikacje od 2015-01-01	0

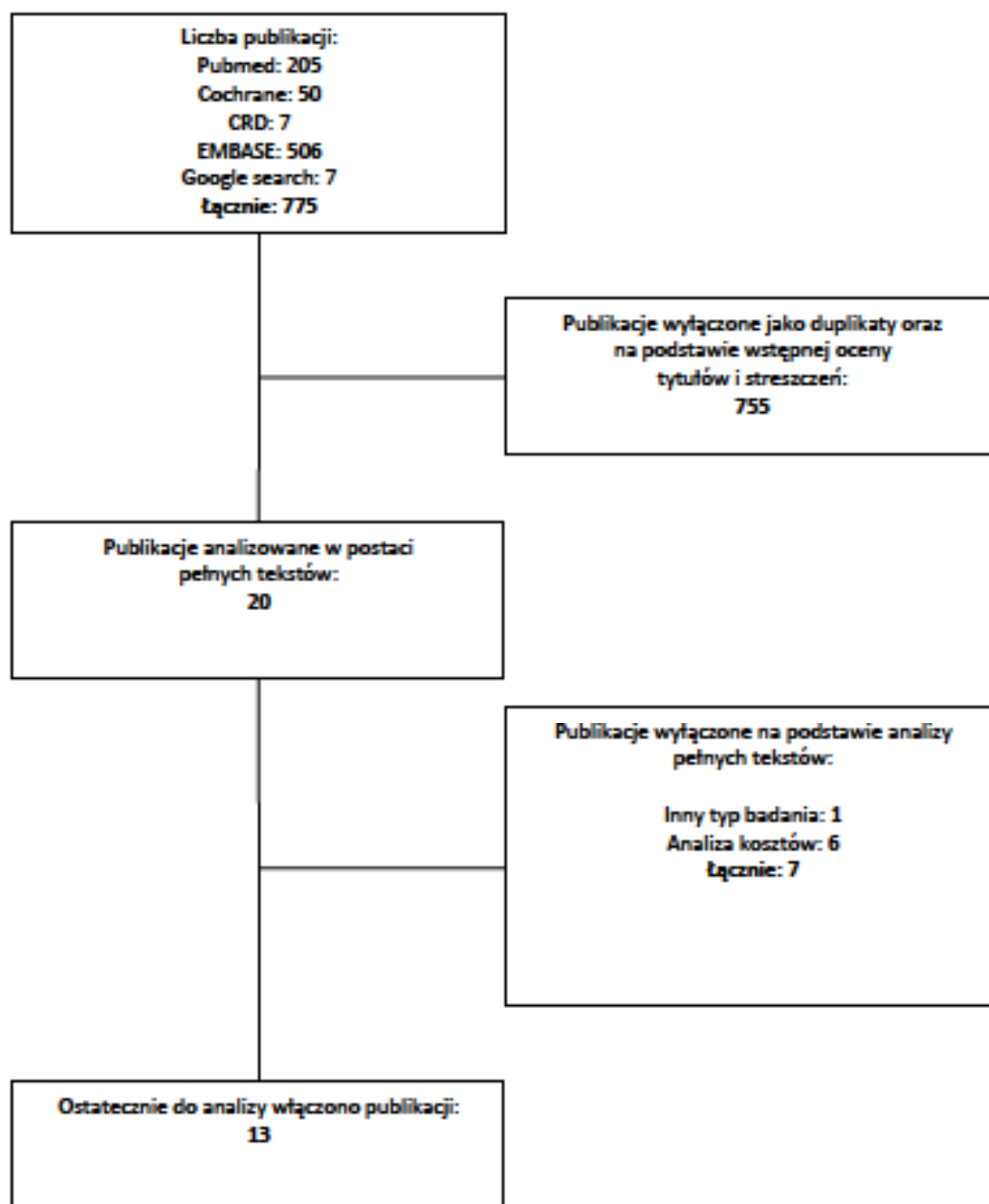
**Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interferonu beta-1b (31-10-2019)**

Lp.	Strategia skumulowana	Wyniki wyszukiwania
1.	('betaferon'/exp OR betaferon) OR (betaseron) OR ('beta seron') OR (beneseron) OR (extavia) OR ('beta ifn 1b') OR (('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND ('serine'/exp OR serine)) OR ('ifn beta' AND ser) OR ('interferon beta 1b'/exp OR 'interferon beta 1b') OR (('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b') OR (('interferon'/exp OR interferon) AND beta1b) OR (beta AND 1b AND ('interferon'/exp OR interferon)) OR (beta1b AND ('interferon'/exp OR interferon)) OR (('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1b, AND recombinant) OR (('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b,' AND recombinant) OR (recombinant AND 17 AND ('serine'/exp OR serine) AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta) OR (recombinant AND beta1b AND ('interferon'/exp OR interferon)) OR (recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND beta AND 1b) OR (recombinant AND ('interferon'/exp OR interferon) AND 'beta 1b') OR (ifn AND 'beta 1b') OR (sh AND 579) OR (sh579) OR (zk AND 157046) OR (zk157046) OR (interferon AND 'beta 1b') OR ('beta seron') OR ('beta ifn 1b') OR ('ifn-beta ser') OR ('ser[17] ifn-beta') OR ('interferon beta, serine[17]') OR ('interferon beta, ser[17]') OR ('serine[17] interferon beta') OR ('interferon beta [17 serine]') OR ('interferon beta-1b, recombinant') OR ('recombinant beta interferon [17 serine]') OR ('recombinant interferon beta-1b') OR ('ifn beta-1b')	7 403
2.	(spms) OR (chronic AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)) OR (multiple AND sclerosis, AND chronic AND progressive) OR (secondary AND progressive AND multiple AND ('sclerosis'/exp OR sclerosis)) OR (multiple AND sclerosis, AND secondary AND progressive) OR (progressive AND relapsing AND multiple AND sclerosis) OR (multiple AND sclerosis, AND progressive AND relapsing) OR (remittent AND progressive AND multiple AND sclerosis) OR (multiple AND sclerosis, AND remittent AND progressive) OR (multiple AND sclerosis, AND chronic AND progressive)	12 328
3.	#1 and #2	673
4.	#1 and #2 AND [embase]/im	630
5.	#1 and #2 AND [embase]/im AND [1-1-2015]/sd	151

### 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

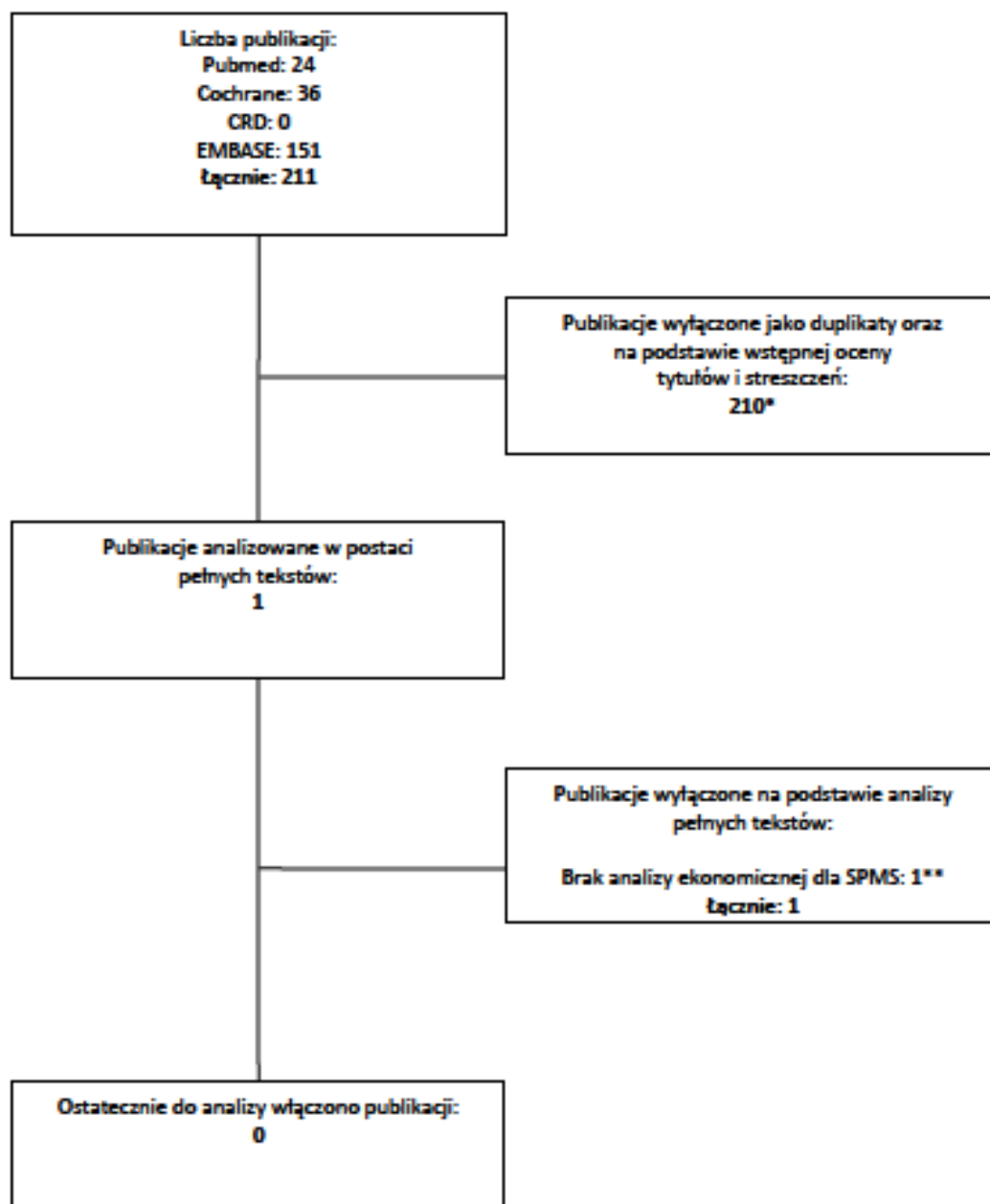
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne (23-01-2015)





Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych w ramach przeprowadzonej aktualizacji.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne aktualizacja [25-10-2019]



\*Spośród analizowanych 211 abstraktów zidentyfikowano 14 analiz ekonomicznych/kosztowych dotyczących RRMS i/lub PPMS, w tym włączony do analizy po pełnym tekście raport HTA Melendez-Torres 2017 [32]

\*\* W ramach raportu HTA Melendez-Torres 2017 [32] wykonano m.in. przegląd badań dla SPMS, jednakże analizę ekonomiczną dla interferonu beta oraz octanu glicerynu przeprowadzono tylko w zespole klinicznie izolowanym (CIS) oraz w RRMS.

## 2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 44. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.

Publikacja	Intervencja	Populacja	Tech nika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	SM ad owe kosztów	Horizont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Chikcott 2003 [25]	- INF β-3a 6 MIU/tyg. - INF β-3a 22 mg/tyg - INF β-3a 44 mg/tyg - INF β-3b 8 MIU/tyg - GA 20 mg/tyg. - INF β-3b 8 MIU/tyg w porównaniu z brakiem leczenia	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	CUA	UK/£unt sterling/£/ płatnik publiczny	Brak danych	20 lat/brak danych	<p><b>Koszt/QALY:</b> trzy warianty wyników:</p> <p>a) cena podstawowa (£)</p> <p>b) cena po dyktowaniu na poziomie 6%</p> <p>c) wynik z uwzględnieniem ceny leków na poziomie £7 259</p> <p>1. INF β-3a 6 MIU/tyg (Avonex<sup>®</sup>) (RRMS): a) £42 041 b) £73 137 c) £30 473</p> <p>2. INF β-3a 22 mg/tyg (Rebif<sup>®</sup>) (RRMS): a) £60 963 b) £105 718 c) £44 811</p> <p>3. INF β-3a 44 mg/tyg (Rebif<sup>®</sup>) (RRMS): a) £71 732 b) £124 084 c) £35 685</p> <p>4. INF β-3b 8 MIU/tyg (Betaferon<sup>®</sup>) (RRMS): a) £49 664 b) £86 127 c) £49 664</p> <p>5. GA 20 mg/tyg (Copaxone<sup>®</sup>) (RRMS): a) £97 636 b) £168 539 c) £108 859</p> <p>6. INF β-3b 8 MIU/tyg (Betaferon<sup>®</sup>) (RRMS i SPMS): a) £44 390 b) £78 722 c) £44 390</p>
Flachenecker 2004 [29]	- Interferony, - octan glatirameru, - mitoksantron.	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	Przeгляд analiz koszt-ubyteczność i kosztów choroby (cost-of-illness, COI) opublikowanych w latach 2000-2002.	- - -	- - -	-	<p>Analizy koszty – ubyteczność zidentyfikowane w przeglądzie:</p> <p>a) dotyczące GA</p> <p>- Chikcott 2003</p> <p>- Rubio-Terrés 2003</p> <p>b) pozostałe:</p> <p>- Kobelt 2002 dotyczące interferonów we wdrożeniu postępującym MS</p> <p>- Nufften 2002 porównujące interferony z brakiem leczenia,</p> <p>- Touche 2003 porównujące interferony oraz mitoksantron.</p> <p>Wyniki analizy koszt-ubyteczność – roczny koszt /QALY:</p> <p>- Betaferon<sup>®</sup>: €28 432-£338 738,</p> <p>- Rebif<sup>®</sup>: €86 398-€101 267,</p> <p>- Avonex<sup>®</sup>: €69 836-€76 664,</p> <p>- glatiramer: €54 083-€162 186,</p> <p>- mitoksantron: \$58 272, z perspektywy społecznej – terapia dominująca.</p>

Publikacja	Intervencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	SM adowe kosztów	Horizont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Forbes 1999 [31]	- Interferon beta-1b vs najlepsza ówczesna praktyka	132 pacjentów z SPMS	CUA	Szwajcaria / funt szterling (GBP)/ płatnik publiczny	usługi medyczne, koszty leków	30 miesięcy -	<p>Analiza kosztów choroby zdefiniowane w przeglądzie: Henriksson 2001, Kobelt 2000, Kobelt 2002.</p> <p>Średni roczny koszt choroby na pacjenta (wszystkie wyniki zostały przeliczone na euro w dniu 1.06.2003):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niemcy: €33.438,</li> <li>- Szwecja: €53.246,</li> <li>- UK: €27.768.</li> </ul>
Kobelt 2000 [41]	- Interferon beta-1b vs placebo	SPMS (dane użyte w modelu pochodzą od 413 pacjentów z RRMS lub SPMS)	CUA	Szwecja/ korona szwedzka (SEK)/ społeczna	hospitałizacja, koszty leków, wizyt lekarskich i innych związanych z chorobą (pielęgniarskich, rehabilitacyjnych), przyświadczenia otoczenia	10 lat/3 miesiące	<p>Wyniki analizy koszty-efektywności [Incremental CU\$/QALY] (po przeliczeniu 15=8,73 SEK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przy uwzględnieniu wszystkich kosztów: 39 250</li> <li>- przy nieuwzględnieniu kosztów pośrednich: 62 100</li> <li>- przy nieuwzględnieniu kosztów opieki nieformalnej: 49 850</li> <li>- przy uwzględnieniu wyłącznie kosztów bezpośrednich: 72 200</li> </ul>
Kobelt 2002 [42]	- Interferon beta-1b vs placebo	SPMS (824 pacjentów w RRMS i SPMS)	CUA	Szwecja/ korona szwedzka (SEK)/ społeczna	bezpośrednie (w tym nieformalne - liczone osobno): rozpoznanie choroby, leczenie, rehabilitacja, długotrwała opieka, inwestycje, pośrednie: nieobecność w pracy i wcześniejsza emerytura	10 lat/3 miesiące	<p>Wyniki analizy koszty-efektywności [Incremental CU\$/QALY] (po przeliczeniu 15=10 SEK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przy uwzględnieniu wszystkich kosztów: 25 700</li> <li>- koszty bezpośrednie i opieki nieformalnej: 38 200</li> <li>- koszty bezopieki: 44 700</li> </ul>
Kobelt 2003 [40]	- Interferon beta-1b vs placebo	744 pacjentów (RRMS i SPMS)	CUA	Szwecja/ korona szwedzka (SEK)/ społeczna	koszty opieki lekarskiej, opieki informacyjnej, utraty zdolności do pracy, leków	10 lat/3 miesiące	<p>Wyniki analizy koszty-efektywności [Incremental CU / QALY] (po przeliczeniu 1 EUR=9,15 SEK):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przy interwencji trwającej 36 miesięcy:</li> <li>- wszystkie koszty: 7 800 EUR</li> <li>- koszty bezopieki: 49 800 EUR</li> <li>- koszty bezopieki i opieki nieformalnej: 39 700 EUR</li> </ul>

Publikacja	Intervencja	Populacja	Tech nika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	SM adowe koszty w	Horyzont czasowy/ cykl m odelu	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In tramuscular Interferon beta -1a (Avonex)</li> <li>- subcutaneous Interferon beta -1a (Rebif)</li> <li>- subcutaneous Interferon beta -1b (Betaseron<sup>®</sup>)</li> <li>- In tramuscular Interferon beta-1a (CBPs -copied biopharmaceuticals: Cinnovex, Actovex)</li> <li>- subcutaneous Interferon beta-1a (CBPs -copied biopharmaceuticals: Recigen, Actroff)</li> <li>- subcutaneous Interferon beta-1b (CBPs -copied biopharmaceuticals: Ziferon, Actoferon, BS - biosimilar: Extravia)</li> <li>- vs placebo</li> </ul>	hipotetyczna grupa pacjentów z RRMS (z modyfio sio ą przebiega do SPMS)	CBA/CUA	Iran/ US dollars/ społeczna	koszty terapii, leków pomocniczych, utraconej produktywności, hospitalizacji, wizyt lekarskich, testów laboratoryjnych, MRI, psychoterapii, fizjoterapii	30 lat/2 lata	Wyniki (w pracy podane są także wartości ICER dla użyteczności mierzonych wg VAS lub HUI3): ICER (US dollars) dla użyteczności mierzonych wg EQ-5D (w pracy podane są także wartości ICER dla użyteczności mierzonych wg VAS lub HUI3): - In tramuscular Interferon beta -1a (Avonex): 18 050 - subcutaneous Interferon beta -1a (Rebif): 12 347 - subcutaneous Interferon beta -1b (Betaseron <sup>®</sup> ): 14 808 - In tramuscular Interferon beta-1a (CBPs -copied biopharmaceuticals: Cinnovex, Actovex): 3 850 - subcutaneous Interferon beta-1a (CBPs -copied biopharmaceuticals: Recigen, Actroff): 8 749 - subcutaneous Interferon beta-1b (CBPs -copied biopharmaceuticals: Ziferon, Actoferon, BS - biosimilar: Extravia): 11 641
Nikfar 2013 [53]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In tramuscular Interferon beta -1a (Avonex)</li> <li>- subcutaneous Interferon beta -1a (Rebif)</li> <li>- subcutaneous Interferon beta -1b (Betaseron<sup>®</sup>)</li> <li>- In tramuscular Interferon beta-1a (CBPs -copied biopharmaceuticals: Cinnovex, Actovex)</li> <li>- subcutaneous Interferon beta-1a (CBPs -copied biopharmaceuticals: Recigen, Actroff)</li> <li>- subcutaneous Interferon beta-1b (CBPs -copied biopharmaceuticals: Ziferon, Actoferon, BS - biosimilar: Extravia)</li> <li>- vs placebo</li> </ul>	Pacjenci z RRMS i SPMS	CUA	USA/ USD/ społeczna	Koszty medyczne, koszty pośrednie (utrata produktywności)	10 lat/1 rok	Koszt uzyskania QALY w porównaniu z podstawową opieką bez leczenia limfomino mod ulującego: \$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. 4 letnie koszty leczenia na jednego pacjenta: -€48 199 - brak leczenia, -€113 114 - INF β-1a 30 mg, -€104 821 - GA, -€113 814- INF β-1b, -€117,091 - INF β-1a 44 mg. Koszt uniknięcia nawrotu w porównaniu z brakiem leczenia: -€133 770 - INF β-1a 30 μg -€71 436 - GA, -€54 475- INF β -1b, -€51 250 - INF β -1a 44 mg.
Noyes 2011 [56]	<ul style="list-style-type: none"> <li>-INF β-1a (domięśniowo),</li> <li>-INF β-1a (podskórnie),</li> <li>-INF β-1b w porównaniu z leczeniem objawowym</li> </ul>	Pacjenci z RRMS i SPMS	CUA	USA/ USD/ społeczna	Koszty medyczne, koszty pośrednie (utrata produktywności)	10 lat/1 rok	Koszt uzyskania QALY w porównaniu z podstawową opieką bez leczenia limfomino mod ulującego: \$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. 4 letnie koszty leczenia na jednego pacjenta: -€48 199 - brak leczenia, -€113 114 - INF β-1a 30 mg, -€104 821 - GA, -€113 814- INF β-1b, -€117,091 - INF β-1a 44 mg. Koszt uniknięcia nawrotu w porównaniu z brakiem leczenia: -€133 770 - INF β-1a 30 μg -€71 436 - GA, -€54 475- INF β -1b, -€51 250 - INF β -1a 44 mg.
Nuffen 2010 [57]	<ul style="list-style-type: none"> <li>-GA 20 mg,</li> <li>-INF β-1a 30 mg</li> <li>-INF β-1a 44 mg</li> <li>-INF β-1b 8 MU,</li> <li>w porównaniu z brakiem leczenia</li> </ul>	Pacjenci z RRMS i SPMS	CUA	Niemcy/ euro/ społeczna	Koszty medyczne, niemedyczne (przygotowanie mieszanki, transport, opieka), koszty pośrednie (utrata produktywności)	10 lat/1 rok	Koszt uzyskania QALY w porównaniu z podstawową opieką bez leczenia limfomino mod ulującego: \$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. 4 letnie koszty leczenia na jednego pacjenta: -€48 199 - brak leczenia, -€113 114 - INF β-1a 30 mg, -€104 821 - GA, -€113 814- INF β-1b, -€117,091 - INF β-1a 44 mg. Koszt uniknięcia nawrotu w porównaniu z brakiem leczenia: -€133 770 - INF β-1a 30 μg -€71 436 - GA, -€54 475- INF β -1b, -€51 250 - INF β -1a 44 mg.



Publikacja	In terwendia	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	SM adowe kosztów	Horizont czasowy/ cykl m obodu	Wyniki
Tappenden 2001 [74]	Leczenie RRMS - INF β-1-a (Avonex <sup>®</sup> ), - INF β-1-a 22mg (Rebif <sup>®</sup> ), - INF β-1-a 44mg (Rebif <sup>®</sup> ), - INF β-1-b 8MIU, - GA (Copaxone <sup>®</sup> ), - INF β-1-b 8MIU, - brak leczenia. Leczenie SPMS - INF β-1-b 8MIU.	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	CUA	UK/nurt szterling/EU/ plarzik publiczny	Koszty leków, koszty leczenia związane z poszczególnymi stanami	dobytwni/12 mresigcy	<b>Wyniki analizy (koszt/QALY)</b> 1. Porównanie z brakiem leczenia (wykozystano ogólnodo stępne dane dotyczce efektywnoci): - INF β-1-a (Avonex <sup>®</sup> ): E48 085, - INF β-1-a 22mg (Rebif <sup>®</sup> ): E58 817, - INF β-1-a 44mg (Rebif <sup>®</sup> ): E78 556, - INF β-1-b 8MIU (RRMS): E52 523, - GA (Copaxone <sup>®</sup> ): E37 690, - INF β-1-b 8MIU: leczenie RRMS i SPMS: E40 685. 2. Porównanie z brakiem leczenia (dane dotyczce efektywnoci sã zastrzeone przez autorów): - INF β-1-a (Avonex <sup>®</sup> ): E108 971, - INF β-1-a 22mg (Rebif <sup>®</sup> ): E63 131, - INF β-1-a 44mg (Rebif <sup>®</sup> ): E84 081, - INF β-1-b 8MIU (RRMS): E42 239, - GA (Copaxone <sup>®</sup> ): E96 612, - INF β-1-b 8MIU: leczenie RRMS i SPMS: E45 785.
Tappenden 2006 [75]	-GA 20mg (Co pacone <sup>®</sup> ); - NF β-1a 22mg (Rebif <sup>®</sup> ); - INF β-1a 44mg (Rebif <sup>®</sup> ); - INF β-1a 6 MIU (Avonex <sup>®</sup> ), - INF β-1b 8 MIU (Betaseron <sup>®</sup> ).	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	CUA	USA/USD/\$/U plarzik publiczny	Koszty leków i ich podania, koszty b ropoedch le zwiazane z poszczególnymi stanami	Dobytwni / brak informacji	<b>Wyniki analizy (koszt/QALY) w porównaniu z brakiem leczenia:</b> - podawany przez lekarza INF β-1a 6 MIU: \$112 531, - podawany wlasnoręcznie INF β-1a 6 MIU: \$104 199, - INF β-1a 22mg: \$198 483, - INF β-1a 44 mg: \$131 949, - INF β-1b 8 MIU dla RRMS: \$164 096, - glatiramer 20mg: \$332 006, - INF β-1b 8 MIU dla RRMS i SPMS: \$295 186.
Tappenden 2009 [73]	-GA 20 mg, -INF β-1a 6 MIU (podawany przez lekarza), -INF β-1a 6 MIU (podawany samodzielnie), -INF β-1a 22 mg, -INF β-1a 44 mg -INF β-1b 8 MIU	Pacjenci z MS (RRMS i SPMS)	CUA	USA/ USD/ kluczowych plarzików (health care payers)	Koszty leków, koszty zwiazane z leczeniem n awrotów i poszczególnych stanów, h ospitalizacji, wizyt u specjalistów	50 lat/1 rok	<b>Koszt uzyskania QALY w porównaniu do leczenia objawowego:</b> - \$111,138 - INF β-1a 6 MIU (podawany przez lekarza), - \$103,762 - INF β-1a 6 MIU (podawany samodzielnie), - \$189,174 - INF β-1a 22 mg - \$128,728 - INF β-1a 44 mg - \$158,466 - INF β-1b 8 MIU (RRMS) - \$309,173 - GA 20 mg - \$312,344 - INF β-1b 8 MIU (RRMS i SPMS). <b>Koszt uzyskania QALY w porównaniu do leczenia objawowego (zaprzestanie leczenia gdy EDSS wyniesie 7.0):</b> - \$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 mg - \$79,002 - INF β-1a 44 mg

Publikacja	Intervencja	Populacja	Tech nika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	SM ad owe koszty	Hor yzont czasowy/ cykl m odelu	Wyniki
Touchette 2003 [77]	- intravenous mitoxantrone, - subcutaneous interferon beta-1b - placebo	hipotetyczna populacja pacjentów z SPMS lub PMS	CUA	USA/ US dollars/ społeczna i ubezpieczeniowa	koszty terapii, leków pomocniczych, utracone 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 7 00 tylko koszty bezpośrednie: -interferon beta-1b vs mitoxantrone: 7 41 331 wszystkie koszty: -interferon beta-1b vs mitoxantrone : 658 402
							-\$97,382 - INF β-1b 8 MIU (RMS) -\$202,648 -GA 20 mg -\$122,202 -INF β-1b 8 MIU (RMS  SPMS).

## 2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności [58]

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 niż badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem SPMS (np. studium przypadku, komentarz)

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

Tabela 45. 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	175 331
#3	#1 AND #2	78

Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (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,	518

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	progressive relapsing OR multiple sclerosis, remittent progressive OR remittent progressive multiple sclerosis OR progressive relapsing multiple sclerosis OR multiple sclerosis, secondary progressive	
#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 47. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.)

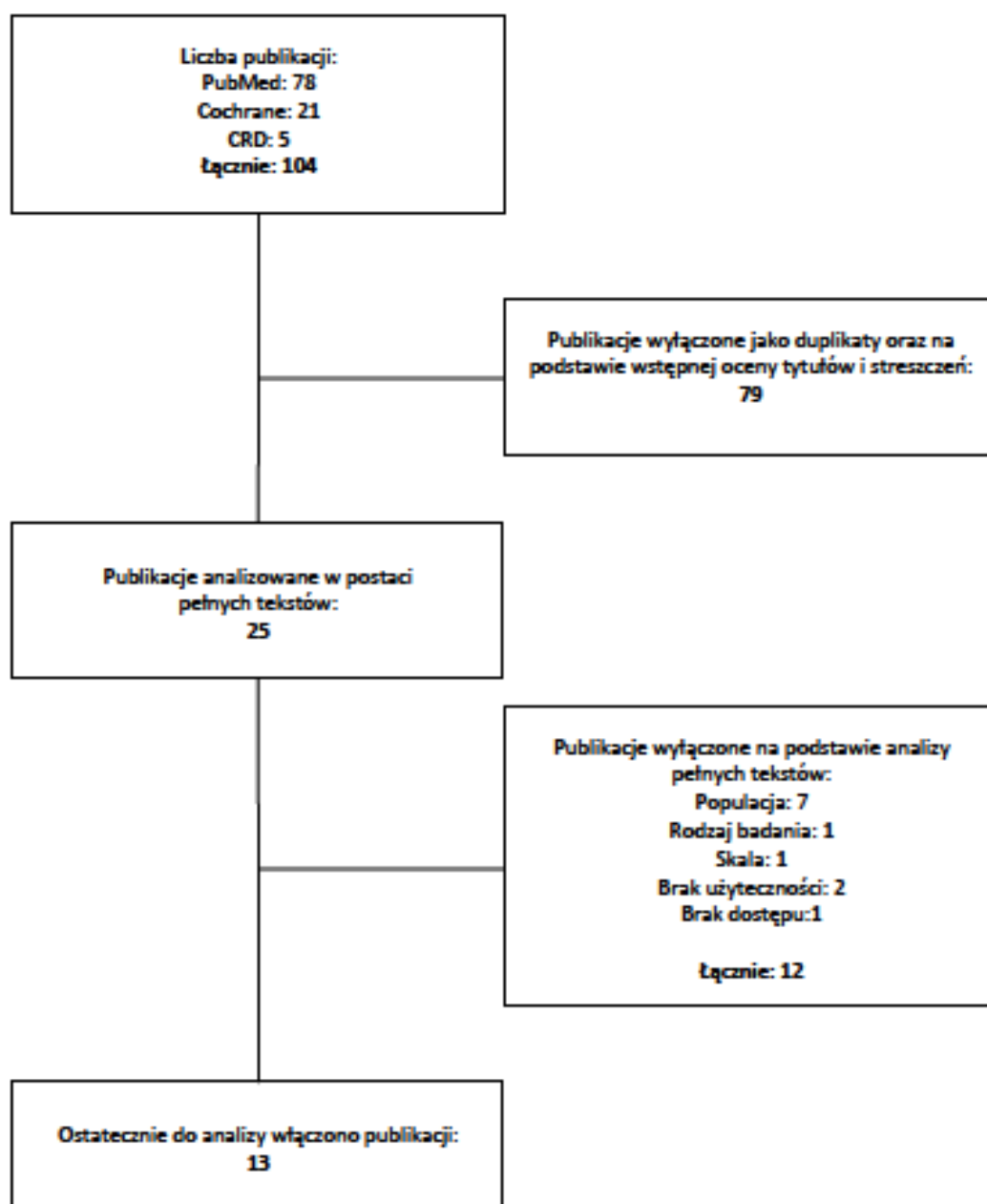
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	utility OR utilities OR Euroqol OR Euro-qol OR Qol estimate OR Qol estimates OR quality adjusted OR standard gamble OR SG OR time trade-off OR TTO OR HUI OR QWB OR EQ5D OR EQ-5D OR feeling thermometer	7 529
#2	multiple sclerosis, chronic progressive OR secondary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



### 2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności [58]

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności (13-02-2020)





Publikacja	Populacja	Skala	Punktacja 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
Toucheite 2003 [77]	SPMS i PRMS	-	-	-	-	0,71	-	0,66	-	0,52	-	0,49	-	0,35	-	-	-	-	-	-

\* w pracy Chittori 2003 założono (na podstawie estymacji użyteczności i przy użyciu regresji liniowej), że przeżycie 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). Przypięto, że stanom 9 EDSS i 9,5 EDSS odpowiada ujemna użyteczność.

† w pracy podano również medianę, błąd średni, odstęp międzykwantylowy oraz zakres.

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

Tabela 49. Publikacje dotyczące użyteczności i wiążące do przegądu, skala postal ambulation scale

Publikacja	Populacja	Skala	Postal ambulation scale score					
			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 [31]	SPMS	EQ-5D	1	0,620	0,643	0,389	0,035	-0,260

Tabela 50. Publikacje dotyczące użyteczności i wiążące do przegądu, skala NRS (numeric rating score)

Publikacja	Populacja	Skala	Nimeric rating scale (NRS)	
			0-3,3 (łagodna postać choroby)	3,3-6,6 (umiarkowana postać choroby)
Stof 2012 [70]	RRMS i SPMS	EQ-5D	0,6112	0,5589
				0,4321

Tabela 51. Publikacje dotyczące użyteczności i wiążące do przegądu – dane dotyczące rzułów

Publikacja	Populacja	Skala	Wpływ rzułów na użyteczność	
			utrata użyteczności spowodowana rzułem: 0,0635	utrata użyteczności spowodowana rzułem: 0,0635
Kobelt 2000 [41]	MS	EQ-5D		
Kobelt 2002 [42]	SPMS	EQ-5D		
Kobelt 2003 [40]	RRMS i SPMS	EQ-5D	utrata u użyteczności spowodowana rzułem, który wystąpił w ciągu ostatnich 3 miesięcy: 0,0312	
Kobelt 2006 [39]	RRMS i SPMS (33,3%)	EQ-5D	użyteczność stanu zdrowia pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 3 miesięcy doświadczyli zmu: 0,648 (SD: 0,219) użyteczność stanu zdrowia pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 3 miesięcy nie doświadczyli zmu: 0,742 (SD: 0,185)	
OTU 2010 [9]	RRMS i SPMS	EQ-5D	utrata użyteczności spowodowana rzułem, 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	

Publikacja Populacja Skala Wpływ rzutów na użyteczność

Henriksson 2001	MS (37% SPMS)		utrata użyteczności z powodu rzutu: 0,0635
OTM 2007	MS (37,2% SPMS)		utrata użyteczności spowodowana rzutem, który wystąpił w ciągu ostatnich 3 miesięcy: 0,071
NMfar 2013 [95]	RRMS I SPMS	EQ-5D*	utrata użyteczności spowodowana rzutem: 0,42
Nuffield 2002 [57]	RRMS I SPMS	-	utrata użyteczności spowodowana rzutem: 0,5
Touchette 2003 [77]	SPMS I PRMS	-	utrata użyteczności spowodowana rzutem: 0,417

\* w pracy przedstawiono użyteczności i równieży w skali VAS (Visual Analog Scale), HUI3 (Health Utility Index 3) oraz wartości oparte na przeglądzie literatury

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

### 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. Analiza ekonomiczna do zlecenia 114/2017; [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/114/AWA/114\\_AWA\\_OT\\_4351\\_37\\_2017\\_GILENYA\\_2017.11.10.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/114/AWA/114_AWA_OT_4351_37_2017_GILENYA_2017.11.10.pdf)
4. Analiza ekonomiczna do zlecenia 121/2018 dla leku Mavenclad w zakresie programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10: G35)" [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/121/AW/121\\_AW\\_OT.4331.17.2018\\_Mavenclad\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/121/AW/121_AW_OT.4331.17.2018_Mavenclad_AE.pdf)
5. Analiza ekonomiczna do zlecenia 135/2018 dla leku Lemtrada w zakresie programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10: G35)". [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/135/AW/135\\_AW\\_3\\_OT.4331.22\\_Lemtrada\\_RRMS\\_AE\\_2018.09.20.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/135/AW/135_AW_3_OT.4331.22_Lemtrada_RRMS_AE_2018.09.20.pdf)
6. Analiza ekonomiczna do zlecenia 157/2018 dla leku Ocrevus w zakresie programu lekowego: "Leczenie stwardnienia rozlanego okrelizumabem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu (ICD-10: G35)". [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/157/AW/157\\_AW\\_3\\_OT.4331.22\\_Ocrevus\\_RRMS\\_AE\\_2018.10.04.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/157/AW/157_AW_3_OT.4331.22_Ocrevus_RRMS_AE_2018.10.04.pdf)
7. Analiza ekonomiczna do zlecenia 86/2019 dla leku Gilenya w zakresie programu lekowego: „B.46. Leczenie stwardnienia rozlanego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozlanego (ICD-10 G 35)” [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/086/AW/Gilenya%20\(fingolimod\)\\_AE\\_1.2\\_na%20czarno.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/086/AW/Gilenya%20(fingolimod)_AE_1.2_na%20czarno.pdf)
8. 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](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)
9. Analiza problemu decyzyjnego do zlecenia 171/2018; [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/171/AW/171\\_AW\\_1\\_OT.4331.36.2018\\_Ocrevus\\_\[ocrelizumabum\]\\_PPMS\\_G35\\_APD\\_21.12.2018.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/171/AW/171_AW_1_OT.4331.36.2018_Ocrevus_[ocrelizumabum]_PPMS_G35_APD_21.12.2018.pdf)
10. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 112/2015 dla produktu Betaferon w ramach programu lekowego "leczenie stwardnienia rozlanego w postaci wtórnie postępującej z rzutami (ICD-10 G35)"
11. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 194/2019; [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/194/AWA/194\\_awa\\_4331.50.2019\\_blinicyto\\_blinatumo\\_mab\\_all\\_dzieci\\_bip.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/194/AWA/194_awa_4331.50.2019_blinicyto_blinatumo_mab_all_dzieci_bip.pdf)
12. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 272/2019; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6426-272-2019-zlc>
13. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 86/2019; [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/086/AWA/086\\_OT.4331.18.2019\\_GILENYA\\_\[fingolimod\]\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/086/AWA/086_OT.4331.18.2019_GILENYA_[fingolimod]_BIP.pdf)
14. 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](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)
15. 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](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)



16. AOTMIT; Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 114/2017; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5111-114-2017-zlc>
17. AOTMIT; Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 157/2018; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5674-157-2018-zlc>
18. Barcutean LI, Romaniuc A, Maier S et al - Clinical and serological biomarkers of treatment's response in patients treated continuously with interferon  $\beta$ -1b for more than a decade. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018. DOI: 10.2174/1871527317666180917095256.
19. Baza Demografia; <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (18-02-2020)
20. 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.
21. Biuletyn Informacji Publicznej; Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/> (ostatni dostęp 22-01-2020)
22. Błaszczak M. et al., Społeczno-ekonomiczne skutki stwardnienia rozlanego (SM) w Polsce (Biała księga); Uczelnia Łazarskiego; Warszawa 2014 ISBN 978-83-64054-68-6
23. 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, (18-02-2020): [http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004\\_RRMS\\_ScienceReport\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_ScienceReport_e.pdf)
24. Charakterystyka produktu leczniczego Betaferon® (udostępniona przez producenta leku)
25. 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;
26. 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\\_AF\\_2014.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AW/228_AW_OT_4351_30_Tecfidera_AF_2014.pdf)
27. European Study Group on Interferon  $\beta$ -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon  $\beta$ -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
28. Fernandez O, Aguera J, Izquierdo G, Milla'n-Pascual J, Ramioi Torreal, et al. (2012) Adherence to Interferon b-1b Treatment in Patients with Multiple Sclerosis in Spain. *PLoS ONE* 7(5): e35600. doi:10.1371/journal.pone.0035600
29. Flachenecker P. Health outcomes in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 2004, 17:000-000
30. 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.
31. Forbes R.B., Lees A., Waugh N., Swingle R.J.; *Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis*; *BMJ*; 319; 1529-1533; 1999;
32. Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, Hutchinson M, Miltenburger C, Beckmann K et al.: Interferon-beta1b in the treatment of secondary progressive MS: impact on quality of life. *Neurology* 2001, 57: 1870-1875.
33. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, et al. Valuation of EQ-5D health states in Poland: First TTO-based social value set in Central and Eastem Europe. *Value Health* 2010; 13: 289-297
34. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, et al. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120: 276-281.
35. Hawton A, Green C. (2016) Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health* 19(4):460-468.
36. Informator o umowach NFZ; <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> Data dostępu 18-02-2020
37. 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;
38. Kappos L, Weinschenker 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
39. 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;
40. 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;

41. 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;
42. 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;
43. 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;
44. Kobelt G., Thompson A., Berg J., *New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe*, *Multiple Sclerosis Journal* 2017, 23 (8), 1123-1136
45. Komunikat DGL NFZ; *Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii*; <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html>
46. Kuhle J., Gugleta K., Hardmeier M. et al., *10 year follow-up of the European Study of interferonbeta1b (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*
47. Kufakowska 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.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
51. Łobińska A, Stelmasiak Z, *Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozsianego w populacji miasta Lublina*, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004; 38, 5: 361–366.
52. Melendez-Torres G, Auguste P, Armoiry X, Maheswaran H, Court R, Madan J, Kan A, Lin S, Counsell C, Patterson J, Rodrigues J, Ciccarelli O, Fraser H & Clarke A. *Clinical and cost-effectiveness of beta interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation*. *Health Technology Assessment* 2017; 21(52)
53. 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;
54. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania programów terapeutycznych w roku 2009*, Departament Gospodarki Lekami Centrali NFZ
55. 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;
56. Noyes K. *Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: a population-based study*. *Neurology*. 2011 Jul 26;77(4):355-63.
57. 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;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
59. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.*
60. *Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017*. <http://prawnosieim.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20190001040/O/M20191040.pdf>, (ostatni dostęp 22-01-2020)
61. 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
62. 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.
63. 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
64. Pokorski R.J., *Long-Term Survival Experience Of Patients With Multiple Sclerosis*; *Journal of Insurance Medicine* 1997;29(2):101-6.



65. 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.
  66. 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.
  67. 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.
  68. 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
  69. Selmaj K, Kobelt G, Berg J, Orlewska E, Capsa D, Dalén J, European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Poland. *Mult. Scler*. 2017, 23(2\_suppl):130-142.
  70. Slof J., Gras A.; *Sativex in multiple sclerosis spasticity: A cost-effectiveness model; Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research.*; 12; 525-538; 2012;
- 
72. 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)
  73. 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.
  74. 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)
  75. 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](http://www.cms.gov/Medicare/Demonstration-Projects/DemoProjectsEvalRpts/downloads/MMA641_Multiple_Sclerosis.pdf) (ostatni dostęp 17.03.2015)
  76. 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.
  77. 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;
  78. Unger EF. et al., Medical Officer Clinical Review for the June 28, 2000 Amendment to Supplemental BLA 98-0737. Betaseron. 13. December 2001.: 1-58
  79. 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.).
  80. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135)
  81. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Warszawa, sierpień 2016. [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf)
  82. Zarządzenie Nr 160/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
  83. Zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena jakości życia wg SIP: średnia liczba punktów na wyjściu i zmiana liczby punktów względem baseline wraz z obliczoną różnicą średnich zmian względem wartości wyjściowych; INFB-1b vs PL (EU-SPMS 1998) [48].....	11
Tabela 2. Charakterystyka pacjentów w modelu.....	17
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów ze względu na stopień niepełnosprawności oceniony w skali EDSS.....	18
Tabela 4. Średni czas przebywania w danym stanie DSS wśród pacjentów z SPMS – naturalny przebieg choroby (BSC).....	19
Tabela 5. Średni czas przebywania w danym stanie EDSS wśród pacjentów z SPMS wraz z obliczoną wartością ryzyka ( $\lambda_i$ ) – naturalny przebieg choroby (BSC).....	20
Tabela 6. Naturalny przebieg choroby (BSC) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS.....	21
Tabela 7. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS.....	21
Tabela 8. Czas do wystąpienia progresji niepełnosprawności: oszacowany hazard względny (HR); INFB-1b vs Placebo (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	22
Tabela 9. Wartość ryzyka ( $\lambda_i$ ) – pacjenci z SPMS z populacji docelowej poddani terapii interferonem beta-1b.....	23
Tabela 10. Przebieg choroby INFB-1b (analiza podstawowa) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b.....	24
Tabela 11. Przebieg choroby INFB-1b (wariant minimalny) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b.....	24
Tabela 12. Przebieg choroby INFB-1b (wariant maksymalny) – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stopniami zaawansowania w skali EDSS wśród pacjentów z SPMS poddanych terapii interferonem beta-1b.....	25
Tabela 13. Średni roczny wskaźnik rzutów ogółem wraz z obliczoną różnicą średnich końcowych ; INFB-1b vs Placebo (EU-SPMS 1998, NA-SPMS 2004).....	25
Tabela 14. Średnioroczny wskaźnik rzutów wśród pacjentów z SPMS w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS.....	26
.....	27
.....	27
Tabela 17. Oszacowany koszt roczny monitorowania i diagnostyki w proponowanym programie lekowym.....	28
Tabela 18. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z leczeniem rzutu.....	29
Tabela 19. Koszty leczenia objawowego uzależnione od stanu pacjenta ocenianego w skali EDSS – analiza podstawowa w oparciu o dane z badania Selmaj 2017 [69] (wartości zaczerpnięto z analizy dla leku Ocrevus [6]).....	29
Tabela 20. Koszty leczenia objawowego opracowane na podstawie CUA_Avonex [8] oraz publikacji Szmurlo 2014 [72] – analiza wrażliwości.....	29
Tabela 21. Koszty leczenia objawowego (BSC) – analiza wrażliwości.....	30
Tabela 22. Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów z SPMS w zależności od wieku chorego oraz stopnia sprawności ocenianego w skali EDSS.....	31
Tabela 23. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów na podstawie pracy Dworakowska 2014 [26].....	33
Tabela 24. Wartości użyteczności dla polskich pacjentów w zależności od stopnia niepełnosprawności ocenianego w skali EDSS – Selmaj 2017 [69].....	34
Tabela 25. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA – analiza podstawowa.....	35
Tabela 26. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA – analiza wrażliwości.....	36
Tabela 27. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	37
Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania INFB-1b vs BSC.....	39
Tabela 29. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC – perspektywa NFZ.....	41
Tabela 30. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC – perspektywa wspólna.....	41



Tabela 31. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotnego horyzontu czasowego dla INFB-1b vs BSC – perspektywa społeczna.....	42
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa NFZ.....	43
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent).....	43
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa społeczna.....	44
<b>.....</b>	<b>45</b>
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b (23.01.2015).....	58
Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interferonu beta-1b (23.01.2015).....	59
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla interferonu beta-1b (23.01.2015).....	60
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interferonu beta-1b (23.01.2015).....	61
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla interferonu beta-1b (30-10-2019).....	62
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla interferonu beta-1b (25-10-2019).....	62
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie CRD dla interferonu beta-1b (25-10-2019).....	63
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla interferonu beta-1b (31-10-2019).....	63
Tabela 44. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	66
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.).....	71
Tabela 46. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.).....	71
Tabela 47. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 13.02.2015 r.).....	72
Tabela 48. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala EDSS.....	74
Tabela 49. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala postal ambulation scale.....	75
Tabela 50. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu, skala NRS (numeric rating score).....	75
Tabela 51. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu – dane dotyczące rzutów.....	75

## 5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie koszty-użyteczność .....	14
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne (23-01-2015) .....	64
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne aktualizacja (25-10-2019) .....	65
Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności (13-02-2020) .....	73