

**FINGOLIMOD W LECZENIU II LINII  
POSTACI RZUTOWO-REMISYJNEJ  
STWARDNIENIA ROZSIANEGO  
U DOROSŁYCH**

**ANALIZA EKONOMICZNA**

Wersja 2.5

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Autorzy:**



Warszawa, 16 kwietnia 2012

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Modelowanie;</li><li>• Opracowanie wyników;</li><li>• Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li><li>• Wnioski i dyskusja;</li><li>• Analiza wrażliwości i ocena niepewności wyników;</li><li>• Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych;</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Koordynator prac;</li><li>• Ocena kosztów;</li><li>• Modelowanie;</li><li>• Analiza wrażliwości</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li><li>• Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych;</li></ul>

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

[REDAKTOWANE]

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie.....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Perspektywa.....</b>	<b>15</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Dyskontowanie .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozlanego.....</b>	<b>16</b>
6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych.....	16
6.2. Strategia wyszukiwania .....	17
6.3. Selekcja badań.....	17
6.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	18
6.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	19
<b>7. Ocena efektów zdrowotnych .....</b>	<b>23</b>
7.1. Skuteczność kliniczna .....	23
7.2. Profil bezpieczeństwa.....	27
7.3. Jakość życia.....	28





---

<b>12. Modelowanie.....</b>	<b>59</b>
12.1. Czas trwania terapii.....	60
12.2. Oczekiwana długość życia chorych.....	64
12.3. Modelowanie wyników skuteczności.....	64
12.4. Założenia i dane wejściowe.....	69
<b>13. Wyniki.....</b>	<b>72</b>
13.1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	72
13.1.1. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego.....	73
13.1.2. Wyniki z perspektywy społecznej.....	77
13.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	80
<b>14. Analiza wrażliwości.....</b>	<b>81</b>
14.1. Analiza wrażliwości dla stóp dyskontowych.....	81
14.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	84
14.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	100
14.4. Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów-konsekwencji.....	111
<b>15. Analiza progowa.....</b>	<b>130</b>
<b>16. Analizy ekonomiczne dotyczące opłacalności stosowania natalizumabu, octanu glatirameru oraz interferonu beta-1b.....</b>	<b>136</b>
<b>17. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową.....</b>	<b>139</b>
17.1. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego.....	139
17.2. Prezentacja zdarzeń w czasie.....	140

---

17.3. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników.....	140
<b>19. Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	
<b>19. Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>143</b>
<b>20. Dyskusja.....</b>	<b>145</b>
<b>21. Załączniki .....</b>	<b>151</b>
21.1. Strategie wyszukiwania zastosowane w bazach Embase, Medline i Cochrane Library do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych .....	151
21.2. Słowa kluczowe zastosowane w bazach dodatkowych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	153
21.3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego .....	156
21.4. Wyniki dotyczące poszczególnych podgrup chorych prezentowane z perspektywy płatnika publicznego .....	158
<b>22. Spis tabel.....</b>	<b>164</b>
<b>23. Spis rysunków .....</b>	<b>171</b>
<b>24. Bibliografia.....</b>	<b>174</b>

## Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARR	ang. <i>annualized relapse rate</i> – roczna częstość rzutu
b/d	brak danych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CPI	ang. <i>consumer price index</i> – indeks wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DMT	ang. <i>disease modifying therapies</i> – leki modyfikujące przebieg choroby (leki immunomodulujące)
EDSS	ang. <i>Expanded Disability Status Scale</i>
EKG	elektrokardiografia
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
HUI	ang. <i>health utilities index</i> – indeks użyteczności zdrowotnej
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylna droga podania leku
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
n/d	ang. <i>not applicable</i> – nie dotyczy
MHRA	ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> - Brytyjskiej Agencji Departamentu Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OCT	optyczna koherentna tomografia oka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustna droga podania leku
RRMS	ang. <i>relapsing-remitting multiple sclerosis</i> – rzutowo-remisyjna postać stwardnienia rozсіяnego

Skrót	Objaśnienie
■	■
s.c.	<i>ang. subcutaneous</i> – podskórna droga podania leku
SD	<i>ang. standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SM	<i>łac. sclerosis multiplex</i> – stwardnienie rozlane
STA	<i>ang. Single Technology Appraisal</i> – ocena technologii medycznej
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
TTO	<i>ang. time-trade-off</i> – metoda handlowania czasem
vs	<i>łac. versus</i> – kontra

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy jest porównanie opłacalności stosowania fingolimodu podawanego doustnie (nazwa handlowa Gilenya<sup>®</sup>) względem interferonu beta-1a oraz braku leczenia modyfikującego przebieg choroby (ang. *disease modifying therapies*, DMT). Analiza dotyczy leczenia II linii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego u dorosłych. Dobór komparatorów został oparty na przeprowadzonych: *Analizie problemu decyzyjnego* oraz *Analizie klinicznej*.

### METODYKA

Analizę przeprowadzono, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, z perspektywy społecznej. Oddzielnie przedstawiono wyniki dla perspektywy poszerzonej płatnika (płatnika publicznego i pacjenta) za świadczenia zdrowotne (przy czym wyszczególniono koszty ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, przy czym średnią długość przeżycia chorych na stwardnienie rozsiane od momentu rozpoczęcia terapii II linii oszacowano na ok. 25 lat. W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny opłacalności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a i braku leczenia modyfikującego przebieg choroby, zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której za jednostkę efektu przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wartość tego parametru z perspektywy płatnika publicznego i społecznej, dla każdej z ocenianych technologii medycznych wyznaczono na podstawie badań klinicznych oraz badań analizujących jakość życia chorych, odnalezionych w przeglądach systematycznych baz informacji medycznej.

Z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa octanu glatirameru i natalizumabu (zdefiniowanych w *Analizie klinicznej* jako potencjalne komparatory), w niniejszym opracowaniu nie wykonano

analizy kosztów-żyteczności dla fingolimodu względem tych technologii medycznych.

W analizie uwzględniono wyłącznie te zdarzenia generujące koszty, które są różniące dla ocenianych technologii medycznych. Dla obydwu perspektyw uwzględnianych w analizie, do zdarzeń tych zaliczono koszty bezpośrednie medyczne (koszty leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia rzutów oraz koszty leczenia objawów choroby), a w przypadku perspektywy społecznej dodatkowo wyznaczono koszty pośrednie (koszty utraconej produktywności oraz koszty opieki nieformalnej).

Zestaw danych wykorzystanych do wyznaczenia kosztów opracowano na podstawie: danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny, wycen punktowych świadczeń udzielanych podczas leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, *Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia*, charakterystyk produktów leczniczych oraz informacji pochodzących z odnalezionych publikacji.

[REDAKTURA]

## WYNIKI

Efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość dla każdej z analizowanych technologii medycznych wyznaczono na podstawie informacji o użyteczności chorych, związanej ze skutecznością poszczególnych technologii medycznych. Ustalono, że stosowanie fingolimodu pozwala na osiągnięcie dodatkowej korzyści w stosunku do interferonu beta-1a oraz braku DMT, [REDAKTURA]

[REDAKTURA] w przypadku perspektywy płatnika oraz [REDAKTURA] w przypadku perspektywy społecznej. Fingolimod okazał się również technologią droższą zarówno od interferonu beta-1a, jak i braku DMT o [REDAKTURA]

Dla obu porównań zastosowanie fingolimodu generowało korzystne efekty zdrowotne oraz wyższe koszty w poszerzonej perspektywie płatnika i perspektywie społecznej. Wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a w perspektywie płatnika publicznego przyjął wartość [REDACTED] oraz w perspektywie społecznej [REDACTED]. Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT wyniósł [REDACTED] odpowiednio w perspektywie płatnika publicznego oraz społecznej. Wartości te stanowią koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastąpienia odpowiedniej terapii przez fingolimod.

Otrzymane wyniki poddano jedno- i wielokierunkowej analizie wrażliwości, których wyniki wskazują, że uzyskane wartości współczynników ICUR są względnie stabilne.

Ponadto, spośród całej populacji chorych, dla której przeprowadzona została analiza, wyodrębnione zostały specyficzne podgrupy chorych<sup>1</sup>. Dla wszystkich podgrup (6-ciu) ICUR w przypadku porównania fingolimodu względem braku DMT okazał się niższy niż w przypadku uwzględnienia całej populacji chorych. W przypadku porównania fingolimodu względem interferonu beat-1a niższą wartość ICUR otrzymano w przypadku 3 podgrup chorych. Jest to efekt uzyskiwania lepszej skuteczności klinicznej leczenia tych chorych ze względu na ich specyficzny stan zdrowia lub dotychczasowy przebieg choroby i leczenia.

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

Wyznaczone współczynniki kosztów-żyteczności wskazują, że stosowanie fingolimodu jest droższe od interferonu beta-1a oraz braku DMT, ale bardziej korzystne dla chorych na stwardnienie rozsiane, znajdujących się w II linii leczenia.

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności odnieść należy do aktualnej wartości progu opłacalności, wynoszącej w Polsce 99 543 PLN (zgodnie z Ustawą o

---

<sup>1</sup> Szerszy opis podgrup znajduje się w rozdziale 21.4.



z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych definiowanego jako trzykrotna wartość Produktu Krajowego Brutto na 1 mieszkańca w latach 2007-2009).

Z uwagi na brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności fingolimodu względem octanu glatirameru oraz natalizumabu, w niniejszej analizie nie uwzględniono tych technologii medycznych. Na podstawie analizy ekonomicznej wykonanej w Polsce przez Agencję Oceny Technologii Medycznych wnioskować można, że współczynnik kosztów-użyteczności dla octanu glatirameru (względem braku DMT) był równy 1,05 mln PLN za QALY. W przypadku interferonu beta-1a oraz interferonu beta-1b współczynnik ten osiągnął wartość (względem braku DMT) odpowiednio 258 i 373 tys. PLN za QALY (w zależności od założeń modelu oraz danych wejściowych) oraz 440 i 455 tys. PLN (w zależności od założeń modelu oraz danych wejściowych). Obecnie octan glatirameru jest finansowany z budżetu płatnika publicznego jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia w *Terapeutycznym Programie Zdrowotnym: Leczenie stwardnienia rozlanego* [45]. Interferon beta jest finansowany z budżetu płatnika publicznego jako opcja terapeutyczna w ramach I linii leczenia w *Terapeutycznym Programie Zdrowotnym: Leczenie stwardnienia rozlanego*.

Dodatkowo, na podstawie *Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania natalizumabu jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu (QALY)*, w związku z zastosowaniem natalizumabu należy ponieść koszt ok. 770 tys. PLN w porównaniu do braku DMT i ok. 815 tys. PLN w porównaniu do interferonu beta. Natalizumab nie jest obecnie finansowany z budżetu płatnika publicznego.



## 1. Cel analizy

Analiza zostala przygotowana w celu dokonania oceny oplacalnosci stosowania fingolimodu podawanego doustnie (nazwa handlowa Gilerya<sup>®</sup>) w leczeniu II linii<sup>2</sup> rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (ang. *relapsing-remitting multiple sclerosis* – RRMS) u doroslych, finansowanego w ramach *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego*.

Ocene oplacalnosci fingolimodu w tym wskazaniu przeprowadzono wzgledem interferonu beta-1a oraz braku terapii lekami modyfikujacymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapies*, DMT). Doboru komparatorow dokonano na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego* oraz *Analizy klinicznej* [23, 24].

## 2. Strategia analityczna

Analiza wykonana zostala w oparciu o wyniki *Analizy klinicznej* dla fingolimodu podawanego doustnie, w leczeniu II linii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego (RRMS) [24].

W *Analizie problemu decyzyjnego*, jako komparatory dla fingolimodu określono nastepujace technologie medyczne:

- interferon beta-1a i.m. i s.c.;
- interferonem beta-1b s.c.;
- natalizumab i.v.;
- octan glatirameru s.c. [23]

Odnoszac sie do przeglądu systematycznego, wykonanego w *Analizie klinicznej* [24] i odnalezionych tam badan, wnioskowac nalezy, ze mozliwe bylo porownanie

---

<sup>2</sup> W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji terapii za pomoca interferonu beta-1a lub interferonu beta-1b.

skuteczności fingolimodu podawanego doustnie wyłącznie względem interferonu beta-1a i.m.

Dodatkowo, w *Analizie klinicznej* odnaleziono badania kliniczne, w których dokonano porównania skuteczności fingolimodu z placebo, które w praktyce klinicznej oznacza brak terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby (do grupy tej należą leki immunomodulujące i immunosupresyjne<sup>3</sup>).

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej fingolimod (w dawce 0,5 mg na dobę) porównano z interferonem beta-1a oraz z brakiem terapii modyfikującej przebieg choroby.

Zauważyć również należy, że chorzy na stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex* – SM), niezależnie od tego czy przyjmują DMT czy też nie, stosują leczenie objawowe oraz terapię rzutów choroby, które mają na celu znoszenie objawów SM, takich jak: spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne i minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia [23]. Zatem chorzy stosujący preparaty immunomodulujące lub immunosupresyjne otrzymują dodatkowo leczenie objawowe oraz w razie potrzeby terapię rzutów, zaś chorzy, którzy nie stosują DMT, otrzymują wyłącznie dwie ostatnie formy terapii. Leczenie to zależy od stanu zdrowotnego chorego.

Ponadto, w związku z brakiem możliwości oceny opłacalności stosowania fingolimodu względem octanu glatirameru i natalizumabu, w opracowaniu przedstawiono wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności octanu glatirameru i natalizumabu względem innych (niż fingolimod) technologii medycznych.

---

<sup>3</sup> W praktyce klinicznej chorzy nie otrzymują placebo. Odpowiednikiem grupy kontrolnej w praktyce klinicznej są chorzy nieleczeni preparatami modyfikującymi przebieg choroby (DMT). Leczenie preparatami modyfikującymi przebieg choroby ma na celu zmniejszenie częstości występowania rzutów oraz wydłużenie czasu trwania remisji (co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności) [23].

### 3. Perspektywa

Leczenie stwardnienia rozsianego jest w Polsce finansowane głównie z budżetu płatnika publicznego. Ponadto w analizie rozważono sytuację, w której fingolimod zostanie dołączony do *Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznym programie zdrowotnym leczenia stwardnienia rozsianego*. Pacjent może jednak ponosić część kosztów związanych z leczeniem rzutów choroby oraz leczeniem objawów choroby. W związku z tym, analizę wykonano z perspektywy poszerzonej płatnika (płatnika publicznego i pacjenta, przy czym wyszczególniono koszty ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego).

Należy zauważyć, że SM dotyczy ludzi młodych, w wieku produkcyjnym i może w znacznym stopniu ograniczać ich zdolność do pracy. W związku z powyższym, choroba ta może generować istotne koszty dla społeczeństwa. Na tej podstawie zdecydowano, że analiza ekonomiczna zostanie również przeprowadzona z perspektywy społecznej. Zgodnie z Wytycznymi AOTM [1] oddzielnie przedstawiono wyniki z perspektywy poszerzonej płatnika i z perspektywy społecznej.

### 4. Horyzont czasowy

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] horyzont czasowy powinien być na tyle długi, żeby możliwa była ocena różnic w wynikach zdrowotnych osiągniętych dla porównywanych technologii oraz wszystkich różnic w kosztach leczenia.

Należy zauważyć, że celem terapii immunomodulującej jest powstrzymanie postępu choroby. Opóźnienie rozwoju schorzenia, jakim jest stwardnienie rozsiane, ma wpływ na stan zdrowia chorych, aż do śmierci. Zatem skutki leczenia modyfikującego przebieg choroby ujawniają się w ciągu całego życia chorych. Dlatego też w analizie ekonomicznej rozpatrywano dożywotni horyzont czasowy.

## 5. Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## 6. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego

Oprócz wyników zdrowotnych z badań klinicznych, w modelu określono również jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. Z tego względu w niniejszej analizie wykonano przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań do oceny jakości życia chorych.

### 6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego;
- **metodyka:** badania pierwotne i wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem punktów końcowych branych pod uwagę w niniejszej analizie (zmiana wyniku w skali EDSS, rzut choroby).

### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

## 6.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano strategie wyszukiwania<sup>4</sup>. Strategie zastosowane do przeszukania bazy Embase i Medline (poprzez wyszukiwarkę Ovid) oraz Cochrane Library zaprezentowano w załączniku (rozdział 21.1.). Strategie te zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tych baz zaprezentowano w załączniku (rozdział 21.2.).

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

## 6.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych (CEAR oraz CRD) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (AŁ, GB). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze

---

<sup>4</sup> Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji pogładowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.



konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale (rozdział 6.1.).

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym w załączniku (rozdział 21.3.).

#### **6.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy**

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 1 506 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Ponadto przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 85 publikacji;
- *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, w której odnaleziono 20 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów włączono 41 publikacji do analizy pełnych tekstów oraz ich referencji. W związku z odnalezieniem dużej ilości badań oceniających jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane, w celu wybrania najlepszych danych, w kolejnym kroku przeprowadzona została kolejna selekcja badań, w której brano pod uwagę wiarygodność tych publikacji. Zgodnie w wytycznymi AOTM, w analizie ekonomicznej należy dążyć do wyboru użyteczności, które w największym stopniu odpowiadają charakterystyce populacji docelowej [1]. Należy zatem dążyć do oceny jakości życia chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego, kwalifikujących się do leczenia w programie zdrowotnym (zgodnie z obecnymi kryteriami kwalifikacji [45]). Ponieważ odnaleziono wiarygodne badania (wykonane na dużej próbie chorych na SM, z dobrze przedstawioną metodyką pomiaru jakości życia), oraz z uwagi na niepewność związaną z ewentualnym odczytywaniem danych z wykresu, w analizie ekonomicznej nie brano pod uwagę publikacji, w których dane zostały przedstawione wyłącznie na wykresie,

w sposób niepełny lub stopień szczegółowości, w jakim przedstawiono metodykę był niedokładny.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów, pełnych tekstów oraz ich referencji (w wyniku przeglądu referencji odnaleziono i włączono do analizy 2 publikacje: *Orme 2007* [33] oraz *Kobełt 2006* [21]) ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych.

#### **Publikacje włączone do analizy na podstawie oceny pełnych tekstów:**

Publikacje *Gani 2008* [13], *Kobełt 2006* [21], *Kobełt 2008* [22], *Orme 2007* [33], *Parkin 1998* [37] oraz *Parkin 2000* [36] włączono ostatecznie do analizy na podstawie oceny pełnych tekstów (oraz na podstawie oceny wiarygodności danych, przedstawionych w publikacji). Badania zostały krótko scharakteryzowane w następnym rozdziale.

## **6.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych**

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych. Ponadto należy zauważyć, że w publikacji *Parkin 2000* przedstawiono wyniki pochodzące z *Parkin 1998*. Z kolei badanie *Kobełt 2006* nie prezentuje żadnego zestawu użyteczności, jest to jedynie opis metodologii stosowanej przez autora tej publikacji w innych badaniach, w tym włączonego do analizy *Kobełt 2008*. Odnaleziono zatem łącznie 4 zestawy użyteczności (badania *Parkin 2000* i *Parkin 1998* traktowano jako jeden zbiór użyteczności). Metody pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych, wartości użyteczności (wraz z zakresem zmienności, o ile był on podany) dla wskazanych stanów zdrowia oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**
**Stany zdrowia i wartości funkcji użyteczności określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stany zdrowia	Wartości użyteczności	Liczba pacjentów w badaniu	Zakres zmienności
Gani 2008 <sup>6</sup>	HUI	rzut choroby, na podstawie <i>Parkin 2000</i> (zmiana użyteczności)	-0,468	39	b/d
		EDSS 0 (zmiana użyteczności)	0,000	b/d	b/d
		EDSS 1 (zmiana użyteczności)	0,000	b/d	b/d
		EDSS 1,5-2 (zmiana użyteczności)	0,000	b/d	b/d
		EDSS 2,5-3 (zmiana użyteczności)	-0,010	b/d	b/d
		EDSS 3,5-4 (zmiana użyteczności)	-0,010	b/d	b/d
		EDSS 4,5-5 (zmiana użyteczności)	-0,020	b/d	b/d
		EDSS 5,5-6 (zmiana użyteczności)	-0,030	b/d	b/d
		EDSS 6,5-7 (zmiana użyteczności)	-0,050	b/d	b/d
		EDSS 7,5-8 (zmiana użyteczności)	-0,110	b/d	b/d
		EDSS 8,5-9,5 (zmiana użyteczności)	-0,140	b/d	b/d



Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stany zdrowia	Wartości użyteczności	Liczba pacjentów w badaniu	Zakres zmienności
<i>Orme 2007</i>	Metoda handlowania czasem, kwestionariusz EQ-5D	EDSS 0	0,87	28	95% CI: (0,782; 0,958)
		EDSS 1-1,5	0,80	151	95% CI: (-0,165; 0,023)
		EDSS 2-2,5	0,71	180	95% CI: (-0,259; -0,072)
		EDSS 3-3,5	0,57	77	95% CI: (-0,398; -0,195)
		EDSS 4-4,5	0,61	193	95% CI: (-0,354; -0,167)
		EDSS 5-5,5	0,52	323	95% CI: (-0,444; -0,260)
		EDSS 6	0,46	396	95% CI: (-0,505; 0,319)
		EDSS 6,5	0,46	309	95% CI: (-0,502; -0,314)
		EDSS 7-7,5	0,30	210	95% CI: (-0,607; 0,477)
		EDSS 8-8,5	-0,05	165	95% CI: (-1,017; -0,820)
		EDSS 9-9,5	-0,20	16	95% CI: (-1,210; -0,919)
			rzut choroby w ostatnim czasie (zmiana użyteczności)	-0,071	2 048
<i>Parkin 1998</i>	Metoda handlowania czasem, kwestionariusz EQ-5D oraz MSQOL-54 items	EDSS 3	0,710	39	b/d
		EDSS 4	0,660	39	b/d
		EDSS 5	0,520	39	b/d
		EDSS 6	0,490	39	b/d

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stany zdrowia	Wartości użyteczności	Liczba pacjentów w badaniu	Zakres zmienności
<i>Kobel't 2008 (Szwecja)</i>		EDSS 7	0,360	39	b/d
		rzut choroby (zmiana użyteczności)	-0,468	39	b/d
	Kwestionariusz EQ-5D	0-1	0,825	1339	b/d
		2	0,696		
		3	0,646		
		4	0,610		
		5	0,583		
		6	0,572		
		6,5	0,462		
		7	0,373		
		8-9	0,047		
rzut choroby (zmiana użyteczności)	-0,090				

\*zmiany użyteczności ze względu na EDSS dotyczą osób opiekujących się chorymi  
 MSQOL-54 *items* - ang. *multiple sclerosis quality of life 54 item scale* – formularz służący do oceny jakości życia chorych na stwardnienie rozlane; HUI - ang. *health utilities index* – indeks użyteczności zdrowotnej; EQ-5D - ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach;

SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe, b/d – brak danych; n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

Wskazane badania: *Gani 2008*, *Kobel't 2008*, *Orme 2007*, oraz *Parkin 1998* zostały szerzej scharakteryzowane w rozdziale 7.3. Publikacja *Kobel't 2006* została opisana przy okazji prezentowania wyników badania *Kobel't 2008*.

## 7. Ocena efektów zdrowotnych

Skuteczność i profil bezpieczeństwa fingolimodu podawanego doustnie zostały określone na podstawie *Analizy klinicznej* [24].

W analizie brano pod uwagę randomizowane, podwójnie zaślepione, maskowane badania bezpośrednie:

- *TRANSFORMS 2010*, oceniające efekty zdrowotne fingolimodu względem interferonu beta-1a [7, 8];
- *FREEDOMS 2010*, oceniające efekty zdrowotne fingolimodu względem placebo [19, 52].

### 7.1. Skuteczność kliniczna

RRMS prowadzi do postępującej niepełnosprawności. W przebiegu choroby wyróżnia się tzw. rzuty, definiowane jako pojawienie się nowych objawów neurologicznych lub zaostrzenie już istniejących – choroba ta przebiega w postaci nawrotów i remisji stwardnienia rozсіяnego. Do oceny opłacalności fingolimodu względem komparatorów w leczeniu RRMS konieczne było zatem uwzględnienie zmian stopnia niepełnosprawności chorych oraz częstości występowania rzutów choroby u pacjentów przyjmujących poszczególne technologie medyczne. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki dla następujących punktów końcowych:

- **roczna częstość rzutów** (ang. *annualized relapse rate – ARR*): wynik dla subpopulacji chorych wcześniej leczonych oraz dla sześciu podgrup chorych wcześniej leczonych<sup>5</sup>;
- **średnia zmiana wyniku w skali EDSS** (ang. *Expanded Disability Status Scale*) w stosunku do wartości początkowych: wynik dla populacji ogólnej (chorych wcześniej nieleczonych i leczonych lekami immunomodulującymi).

---

<sup>5</sup> Dokładna charakterystyka wspomnianych sześciu podgrup znajduje się w rozdziale 21.4.

W badaniu *TRANSFORMS 2010* efekty te były oceniane po 12 miesiącach, natomiast w badaniu *FREEDOMS 2010* po 24 miesiącach.

Wyniki dotyczące częstości rzutu (ARR), dla sześciu wspomnianych podgrup chorych, otrzymano od podmiotu odpowiedzialnego zestawu danych z badań *FREEDOMS 2010* oraz *TRANSFORMS 2010*, które nie zostały dotychczas opublikowane. Dane te, choć ze względu na brak ich publikacji cechują się niższą wiarygodnością, pochodzą z wielokrotnie publikowanych badań wysokiej jakości. Uznano zatem, że ich przedstawienie może poprzez nowe informacje zwiększyć szczegółowość analizy, nie obniżając jednocześnie jej jakości. Charakterystyka poszczególnych podgrup chorych i wyniki dotyczące częstości rzutów zostały szczegółowo przedstawione w *Analizie klinicznej* [24]. Należy podkreślić, że grupy te zostały wyszczególnione ze względu na częstość występowania rzutów przed rozpoczęciem badania, liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem lub w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania oraz ze względu na powodzenie wcześniejszej terapii leczenia. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla łącznej populacji chorych uwzględnionej w prezentowanej analizie.

### **Fingolimod vs brak DMT**

W badaniu *FREEDOMS 2010* średnia roczna częstość rzutu (ARR) wśród chorych wcześniej leczonych wynosiła 0,28 w grupie poddanej terapii fingolimodem oraz 0,53 w grupie przyjmujących placebo. Natomiast średnia zmiana wyniku w skali EDSS w okresie 24 miesięcy wyniosła 0,00 w grupie badanej (fingolimod) oraz 0,13 w grupie kontrolnej (w analizie przyjęto, że w okresie 12 miesięcy wyniki wyniosły odpowiednio 0,00 i 0,07).

Różnice w skuteczności były istotne statystycznie pod względem obydwu wymienionych punktów końcowych. Korzystniejsze efekty zdrowotne osiągnięto w grupie poddanej terapii fingolimodem. Wyniki (wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym oraz granicami 95% przedziału ufności) przeliczone na okres 12 miesięcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**

**Średnia roczna częstość rzutów oraz średnia zmiana wyniku w skali EDSS w stosunku do wartości początkowych w okresie 12-miesięcy dla fingolimodu oraz braku DMT**

	Roczna częstość rzutów (ARR) u chorych wcześniej leczonych			
	Wartość (SD)	Min	Max	I oraz średnich (95% CI)
Fingolimod (N=181)	0,28 (0,48)	0,22	0,36	0,54 (0,39; 0,74)
Brak DMT (N=169)	0,53 (0,73)	0,43	0,65	
	Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 12 miesiącach u chorych wcześniej leczonych i nieleczonych			
	Wartość (SD)	Min	Max	MD (95% CI)
Fingolimod (N=425)	0,00 (0,44)	-0,04	0,04	-0,07 (-0,13; -0,01)
Brak DMT (N=418)	0,07 (0,47)	0,02	0,11	

MD (ang. *mean difference*) – różnica średnich

Źródło: opracowanie własne

### Fingolimod vs interferon beta-1a

W badaniu *TRANSFORMS 2010* średnia roczna częstość rzutu (ARR) wśród chorych wcześniej leczonych wynosiła 0,26 w grupie chorych otrzymujących fingolimod oraz 0,53 w grupie chorych, przyjmujących interferon beta-1a. Natomiast średnia zmiana wyniku w skali EDSS w okresie 12 miesięcy wyniosła -0,08 w grupie badanej (fingolimod) oraz 0,01 w grupie kontrolnej.

Korzystniejsze efekty zdrowotne pod względem obydwu wymienionych punktów końcowych osiągnięto w grupie poddanej terapii fingolimodem. Różnica ta była istotna statystycznie w przypadku punktu końcowego: średnia roczna częstości rzutu (ARR). Zmiana wyniku w skali EDSS nie jest natomiast statystycznie istotnym punktem końcowym. Wysokość p-value dla tego oszacowania przewyższyła nieznacznie wielkość 0,05 (wyniosła dokładnie 0,09 [24]). Ponieważ jednak różnica w skuteczności jest wyraźna (Tabela 3.) i bliska poziomowi istotności, można zakładać, że wydłużenie okresu obserwacji chorych w badaniu (wyniki raportowano jedynie w ciągu 1 roku) wpłynęłoby na zwiększenie różnicy między skutecznościami obu terapii,

a punkt końcowy okazałby się istotny statystycznie. Należy również zauważyć, że omawiany punkt końcowy jest istotny statystycznie w przypadku porównania skuteczności fingolimodu względem braku DMT. W tym przypadku okres raportowania wyników był dłuższy i wynosił 2 lata. Mając na uwadze powyższe, wyniki skuteczności dla punktu końcowego: zmiana wyniku w skali EDSS zostały wykorzystane w dalszej analizie (pomimo braku istotności statystycznej).

Wyniki (wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym oraz granicami 95% przedziału ufności) obserwowane w okresie 12 miesięcy przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3).

**Tabela 3.**

**Średnia roczna częstość rzutów oraz średnia zmiana wyniku w skali EDSS w stosunku do wartości początkowych w okresie 12-miesięcy dla fingolimodu oraz interferonu beta-1a**

	Roczna częstość rzutów (ARR) u chorych wcześniej leczonych			
	Wartość (SD)	Min	Max	Iloraz średnich (95% CI)
Fingolimod (N=238)	0,26 (0,59)	0,19	0,34	0,50 (0,36; 0,70)
Interferon beta-1a (N=245)	0,53 (0,88)	0,43	0,65	
	Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 12 miesiącach u chorych wcześniej leczonych i nieleczonych			
	Wartość (SD)	Min	Max	MD (95% CI)
Fingolimod (N=429)	-0,08 (0,79)	-0,15	-0,01	0,09 (0,01; 0,19)
Interferon beta-1a (N=431)	0,01 (0,78)	-0,06	0,08	

MD (ang. *mean difference*) – różnica średnich

Źródło: opracowanie własne

### **Fingolimod vs natalizumab i fingolimod vs octan glatirameru**

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących fingolimod z natalizumabem lub z octanem glatirameru [24]. Ponadto, na podstawie danych przedstawionych w *Analizie klinicznej* [24] uznano, że przeprowadzone porównania pośrednie



fingolimodu względem wymienionych komparatorów cechowałyby się zbyt niską wiarygodnością i w związku z tym odstąpiono od ich wykonania.

## 7.2. Profil bezpieczeństwa

W badaniach *TRANSFORMS 2010* oraz *FREEDOMS 2010* oceniona została również częstość występowania działań niepożądanych.

Istotne różnice między grupami chorych poddanych leczeniu fingolimodem oraz otrzymujących interferon beta-1a obserwowano pod względem: prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych ogółem, częstości występowania gorączki oraz objawów grypopodobnych, bólów stawów, bólów mięśni oraz podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej. Nie przedstawiono informacji dotyczącej stopni nasilenia poszczególnych działań niepożądanych<sup>6</sup>. Podano natomiast, że w od 87% do 90% przypadków zdarzenia te występowały w stopniu łagodnym lub umiarkowanym. [7]

Wykazano również istotne różnice między grupami chorych poddanych leczeniu fingolimodem oraz niestosujących DMT pod względem częstości występowania zapalenia oskrzeli, podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, biegunki, bólu pleców, leukopenii oraz limfopenii, bez rozróżnienia stopni nasilenia wymienionych zdarzeń. Podano natomiast informację, że u większości chorych (82% w grupie fingolimodu oraz 77% w grupie kontrolnej) działania te występowały w nasileniu od słabego do umiarkowanego. [19]

Warto tutaj zauważyć, że zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych, działania w stopniu łagodnym i umiarkowanym najczęściej nie wymagają leczenia. Natomiast działania w stopniu ciężkim i zagrażającym życiu lub zagrażające upośledzeniem wymagają rozpoczęcia terapii. [12] W związku z powyższym za istotne z punktu widzenia niniejszej analizy uznano wyłącznie

---

<sup>6</sup> Ciężkie działania niepożądane zdefiniowano jako działania zagrażające życiu, działania związane ze stałym lub znaczącym upośledzeniem oraz działania prowadzące do hospitalizacji lub przedłużające czas hospitalizacji. Są to łącznie działania w stopniu nasilenia 3. i 4. Działania te wymagają leczenia i mogą generować koszty dla płatnika. [12]

działania niepożądane występujące w stopniu ciężkim lub mające wpływ na administrację leków modyfikujących przebieg choroby.

Należy zauważyć, że w badaniach *TRANSFORMS 2010* i *FREEDOMS 2010* przedstawiono również częstości występowania działań niepożądanych, które są kwalifikowane jako ciężkie oraz/lub prowadziły do zaprzestania przyjmowania leku. Pod względem tych zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami badaną i kontrolną.

W związku z powyższym w niniejszej analizie przyjęto, że profil bezpieczeństwa stosowanych terapii nie generuje różniących kosztów i efektów zdrowotnych.

### 7.3. Jakość życia

W *Analizie klinicznej* [24] nie przeprowadzono porównawczej oceny jakości życia chorych przyjmujących fingolimod oraz komparatory. W związku z tym wykonano przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia (opisany w rozdziale 6.). W wyniku selekcji odnalezionych badań, ostatecznie do analizy włączono 4 najbardziej wiarygodne spośród nich: *Kobełt 2008*, *Orme 2007*, *Parkin 1998* oraz *Gani 2008*. Pierwsze trzy badania posłużą zarówno do oceny jakości życia z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy społecznej. Badanie *Gani 2008* posłuży jedynie do oceny jakości życia z perspektywy społecznej.

W badaniu *Orme 2007* wykorzystano dane zebrane w badaniu ankietowym *UK MS Survey 2005*. Wyniki te zaprezentowano również w publikacji *Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA)* [4] – raport przedłożony do NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*). *UK MS Survey 2005* zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w lutym 2005 roku przez firmę Heron Evidence Development Ltd celem zdobycia wiedzy odnośnie do kosztów terapii oraz użyteczności towarzyszącej chorym na stwardnienie rozsiane. W badaniu tym, do określenia cech demograficznych chorych, stanu zaawansowania choroby, kosztów i sposobów leczenia oraz jakości życia chorych zastosowano formularz opracowany



przez autorów badania *Kobełt 2006*<sup>7</sup> [21]. Należy nadmienić, że formularze spełniały wymogi Brytyjskiej Agencji Departamentu Zdrowia - *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA). Do grupy 12 968 chorych rozesłano pocztą odpowiednie formularze. Do autorów badań wróciło 2 708 wypełnionych ankiet, z czego 2 048 poprawnie (co stanowiło około 15% rozesłanych formularzy). Do pomiaru jakości życia chorych posłużono się w ramach tego formularza kwestionariuszem EQ-5D. Badanie obejmowało zarówno chorych na postać rzutowo-remisyjną jak i pierwotnie i wtórnie postępującą. Jednak w analizie przyjęto, że jakość życia związana z EDSS nie zależy od tempa rozwoju choroby. Zatem niezależnie od tego, czy SM postępuje szybko (jak w chorobie postępującej), czy powoli (jak w chorobie rzutowo-remisyjnej), użyteczność w przypadku chorych z identycznym wynikiem w skali EDSS jest taka sama.

W badaniu *Orme 2007* wykorzystano więc dane z 2 048 poprawnie uzupełnionych kwestionariuszy EQ-5D. W celu przypisania użyteczności tym chorym, posłużono się normami populacyjnymi dla Wielkiej Brytanii dotyczącymi kwestionariusza EQ-5D, w których do oceny jakości życia wykorzystano metodę handlowania czasem (ang. *time-trade-off*, TTO).

W badaniu *Orme 2007*, oprócz jakości życia chorych w zależności od oceny ich stanu zdrowia według skali EDSS, oceniano również wpływ na jakość życia pacjentów rzutu choroby występującego w ostatnich 3 miesiącach. Zauważyć jednak należy, że w badaniu tym tylko u części chorych (29%) w ciągu ostatnich 3 miesięcy pojawił się rzut choroby. Dane z tego badania dotyczące wpływu rzutu choroby na jakość życia nie zostały w związku z tym wykorzystane w analizie.

Ocenę jakości życia chorych w stanie rzutu choroby przedstawiono w publikacji *Parkin 1998*. W badaniu tym oceniano jakość życia pacjentów chorych na rzutowo-

---

<sup>7</sup> W celu weryfikacji poprawności formularza autorzy publikacji *Orme 2007* przeprowadzili badanie panelowe na próbie 202 respondentów. Dodatkowo, formularz oceniony był przez pielęgniarki, lekarzy i ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem SM. Tak oceniony formularz wysłano do 12 968 czytelników czasopisma „Open Door”, wydawanego przez organizację MS Trust, zajmującą się problemem stwardnienia rozsianego w Wielkiej Brytanii. Na formularz odpowiedziało 2 708 respondentów. Spośród uzyskanych odpowiedzi, odrzucono niepoprawnie wypełnione formularze.

remisyjną postać SM (populacja docelowa w analizie ekonomicznej), leczonych w szpitalu w Wielkiej Brytanii. Uwzględniono pacjentów, którzy mieli rzut choroby w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Ta grupa chorych wypełniła kwestionariusz, za pomocą którego oceniono jakość życia tych chorych w stanie *relapse*. Chorych poproszono o ocenę ich stanu zdrowia w trakcie rzutu choroby, którego doświadczyli w ostatnim czasie, a także najcięższego rzutu choroby, jakiego kiedykolwiek doświadczyli. Wykorzystano do tego kwestionariusz EQ-5D. Zadano również pytanie o samopoczucie chorych w ich obecnym stanie zdrowia (kwestionariusz EQ-5D oraz MSQoL-54). Uzyskane za pomocą kwestionariuszy EQ-5D oraz MSQoL-54 odpowiedzi przeliczono następnie na jakość życia chorych. W tym celu autorzy badania *Parkin 1998* stworzyli normy dla populacji chorych na rzutowo-remisyjną postać SM, za pomocą których oceny stanów zdrowia (określonych za pomocą wskazanych kwestionariuszy) przeliczono na jakość życia tych chorych. Do oceny jakości życia posłużono się metodą handlowania czasem (TTO).

Podkreślić należy, że zbliżoną (do tej zastosowanej w publikacji *Parkin 1998*) metodykę pomiaru jakości życia zastosowano również w badaniu *Orme 2007*. Jest to istotne, ponieważ, zgodnie z wytycznymi AOTM, w ocenie jakości życia chorych dążyć należy do tego, aby wartości użyteczności uzyskane były przy pomocy jednej metody pomiaru [1].

Jakość życia chorych na stwardnienie rozlane w zależności od stopnia niewydolności ruchowej oraz w stanie *relapse* raportowano również w badaniu *Kobełt 2008*. Metodykę tego badania przedstawiono szczegółowo w innej publikacji - *Kobełt 2006* [21]. Dane dotyczące jakości życia zebrano za pomocą anonimowego, przekrojowego badania ankietowego. Do chorych wysyłano drogą mailową specjalnie przygotowane formularze zawierające między innymi kwestionariusz służący do oceny stanu zdrowia przy pomocy skali niewydolności ruchowej EDSS oraz kwestionariusz EQ-5D. (zastosowano metodę TTO). Ostatecznie przy pomocy regresji wielorakiej (ang. *multiple regression*) poszczególnym wynikom w skali EDSS przyporządkowano odpowiadające im użyteczności. W badaniu *Kobełt 2008*, przeprowadzonym w Szwecji, wzięło udział 1 339 chorych.

Należy zauważyć, że jakość życia osób opiekujących się chorymi na SM jest równie ważnym elementem przy ocenie opłacalności stosowania analizowanych technologii medycznych, co jakość życia pacjentów. Chorzy na SM często – w przypadku, gdy choroba jest bardziej zaawansowana lub w momencie wystąpienia rzutu choroby, nie są w stanie wykonywać podstawowych czynności, codziennych i zawodowych. W związku z tym opieka nad tymi chorymi wymaga dużych nakładów czasu oraz nakładów finansowych, np. poprzez konieczność zredukowania czasu pracy lub całkowitej rezygnacji z pracy. Uwzględnienie użyteczności opiekunów, która zależy od stopnia niepełnosprawności, a więc od wyniku w skali EDSS, jest więc istotnym elementem w ocenie opłacalności fingolimodu. W związku z tym, w analizie ekonomicznej (dla perspektywy społecznej) uwzględniono również jakość życia osób opiekujących się chorymi na SM.

Oceny jakości życia osób opiekujących się chorymi na SM dokonano na podstawie badania *Gani 2008*. W badaniu tym jakość życia osób opiekujących się chorymi na stwardnienie rozsiane ustalono w oparciu o dane do jakości życia adekwatne dla opiekujących się chorymi na Alzheimer'a pochodzące z publikacji *Loveman 2006* [25]. Maksymalna utrata użyteczności tych osób wynosi 0,14 (wartość rekomendowana przez NICE). Biorąc to pod uwagę autorzy publikacji *Gani 2008* przyjęli następnie, że rozkład tej wartości pomiędzy poszczególne stany (od EDSS 0 do EDSS 9,5) zależy będzie od czasu poświęcanego na opiekę. Jest to jedyne odnalezione badanie, w którym raportowano jakość życia osób opiekujących się chorymi na stwardnienie rozsiane, na podstawie którego możliwe jest obliczenie użyteczności.

Przyjęto, że najbardziej wiarygodnym badaniem, w którym przedstawiono wartości funkcji użyteczności chorych na SM dla analizowanej populacji docelowej, w zależności od stanu zaawansowania choroby ocenianego za pomocą skali EDSS, jest badanie *Orme 2007*. W publikacji tej przedstawiono wartości funkcji użyteczności chorych na SM w zakresie od 1 do 9,5 punktów w skali EDSS na dużej próbie chorych. Badanie to wykorzystano w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono badanie *Kobełt 2008*.

W badaniu *Parkin 1998* jakość życia chorych w stanie rzutu mierzono w sposób bezpośredni. W publikacji *Kobełt 2008* natomiast, określano pośrednio wpływ rzutu choroby na obniżenie jakości życia, poprzez zmianę oceny chorego w skali EDSS. Bezpośredni pomiar jakości życia w badaniu *Parkin 1998* uznano za jego istotną przewagę nad publikacją *Kobełt 2008*. Dlatego też zdecydowano o włączeniu tego badania do analizy podstawowej. W analizie wrażliwości wykorzystano z kolei dane z publikacji *Kobełt 2008*.

Ostatecznie, do oceny jakości życia chorych w zależności od stanu zdrowia według skali EDSS w analizie podstawowej posłużono się badaniem *Orme 2007*, zaś do oceny jakości życia chorych w stanie *relapse* – badaniem *Parkin 1998*. Zestawy użyteczności pochodzące z publikacji *Kobełt 2008* wykorzystano w analizie wrażliwości. Do oceny jakości życia chorych z perspektywy społecznej posłużono się danymi z publikacji *Gani 2008*. Wartości tych użyteczności prezentuje tabela (Tabela 1.).

### **Jakość życia z perspektywy płatnika**

Na podstawie danych dotyczących jakości życia chorych w stanie zaawansowania choroby od EDSS 1 do EDSS 9,5 punktów (na podstawie danych z publikacji *Orme 2007*) zbudowano za pomocą analizy regresji funkcję zmiany jakości życia chorego w zależności od jego stanu zdrowia ocenianego w skali EDSS. Funkcja ta wyraża się następującym wzorem:

$$U_1(EDSS) = 1,015 - 0,115 \cdot EDSS$$

### **Jakość życia z perspektywy społecznej**

Na podstawie danych z badań *Orme 2007* i *Parkin 1998* oraz dodatkowo wartości przedstawionych w publikacji *Gani 2008* zbudowano funkcję wpływu postępu choroby (zmiana punktów w skali EDSS) na łączną jakość życia chorych i ich opiekunów. Po uwzględnieniu tych danych funkcja zmiany jakości życia (z perspektywy społecznej) w zależności od wartości EDSS wyraża się następującym wzorem:

$$U_2(EDSS) = 1,062 - 0,133 \cdot EDSS$$

Wystąpienie rzutu choroby wpływa natomiast na obniżenie użyteczności o 0,468.

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

### 8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli chorzy ze zdiagnozowaną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, otrzymujący wcześniej terapię lekami immunomodulującymi, która nie przyniosła spodziewanego rezultatu
- **interwencja:** fingolimod;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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



## 8.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategie wyszukiwania. Strategie zastosowano do przeszukania bazy Embase i Medline (poprzez wyszukiwarę Ovid) oraz Cochrane Library zaprezentowano w załączniku (rozdział 21.1.21.1). Strategie te zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). W bazach tych, do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania tych baz zaprezentowano w załączniku (rozdział 21.2).

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

## 8.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i Cochrane Library oraz bazach dodatkowych (CEAR oraz CRD) zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (GB, AŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 8.18.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym w załączniku (rozdział 21.3).

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

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library) odnaleziono 57 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Ponadto przeszukano:

- bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 88 publikacji;
- *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, w której odnaleziono 20 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: publikację w formie pełnego tekstu *O'Day 2011* [31] oraz cztery abstrakty konferencyjne<sup>8</sup>: *Verheggen 2011* [51], *Drieskens 2011* [10], *Pan 2011* [34] oraz *Szabo 2011* [48].

## 8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie w pracy odnaleziono 5 innych analiz ekonomicznych, w których przedstawiono wyniki dotyczące opłacalności stosowania fingolimodu względem alternatywnych technologii medycznych w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego. W publikacjach *O'Day 2011*, *Verheggen 2011* oraz *Drieskens 2011* przedstawiono wyniki opłacalności fingolimodu względem

---

<sup>8</sup> Z racji faktu, że fingolimod jest stosunkowo nową technologią medyczną w omawianym wskazaniu, oraz ze względu na niewielką ilość dostępnych analiz odnośnie do jego opłacalności, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również wyniki prezentowane w formie abstraktów konferencyjnych.

natalizumabu, zaś w publikacjach *Pan 2011* oraz *Szabo 2011* analizowano opłacalność fingolimodu względem interferonu beta-1b oraz interferonu beta-1a<sup>9</sup>.

W badaniu *O'Day 2011* opisano analizę kosztów-efektywności przeprowadzoną w Stanach Zjednoczonych (USA) dla fingolimodu podawanego w dobowej dawce w wysokości 0,5 mg i natalizumabu podawanego dożylnie w dawce 300 mg co 4 tygodnie. Analizę wykonano z uwzględnieniem skuteczności porównywanych technologii medycznych w postaci zmniejszonej liczby rzutów choroby (wykonano analizę pośrednią na podstawie badań *FREEDOMS* i *AFFIRM*). Przyjęty został dwuletni horyzont czasowy. Całkowite koszty leczenia, aktualne na wrzesień 2010 r., uwzględniały koszty leku oraz jego podania, koszty monitorowania chorych oraz koszty leczenia rzutów choroby. W badaniu przeprowadzono analizę wrażliwości. Model był wrażliwy na wszystkie kategorie kosztowe z wyłączeniem kosztów monitorowania chorych.

W abstrakcie konferencyjnym *Drieskens 2011* opisano analizę opłacalności stosowania fingolimodu względem natalizumabu przy zastosowaniu techniki kosztów użyteczności. Analiza została wykonana w warunkach belgijskich. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę społeczną. Zbudowany model Markowa uwzględniał 20 możliwych stanów zdrowotnych, uzależnionych od EDSS oraz od postaci stwardnienia rozlanego (uwzględniono możliwość przejścia z RRMS do SPMS). Przyjęto 40 letni horyzont czasowy i stałe roczne prawdopodobieństwa rzutu choroby i zgonu. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zostały ustalone w oparciu o naturalny przebieg choroby, zaczerpnięty z dostępnej literatury<sup>10</sup>. Również na podstawie dostępnej literatury ustalono użyteczność w danym stanie oraz koszty z perspektywy belgijskiej. Skuteczność omawianych technologii medycznych ustalono w oparciu o badania *FREEDOMS* i *AFFIRM*,

---

<sup>9</sup> W niniejszej analizie kosztów-efektywności, z uwagi na brak dowodów naukowych pozwalających ocenić skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem natalizumabu, octanu glatirameru oraz interferonu beta-1b, technologii tych nie uwzględniono. Odnaleziono jednak publikacje, w których analizowano opłacalność fingolimodu względem tych technologii medycznych. Z uwagi na ograniczoną ilość dowodów odnośnie do opłacalności fingolimodu, zdecydowano o włączeniu oraz omówieniu tych analiz ekonomicznych w niniejszym opracowaniu.

<sup>10</sup> Źródła nie zostały wymienione.



wykonując porównanie pośrednie. Ponieważ istniały różnice w początkowej charakterystyce chorych pomiędzy badaniami, wyniki musiały zostać odpowiednio zmodyfikowane<sup>11</sup>. Stopy dyskonta właściwa dla kosztów i efektów zdrowotnych wynosiły odpowiednio 3,5% oraz 1,5%.

W abstrakcie konferencyjnym *Verheggen 2011* przeprowadzono analizę opłacalności stosowania fingolimodu względem natalizumabu przy zastosowaniu techniki minimalizacji kosztów. Analiza przeprowadzona została w warunkach holenderskich, przy 10 letnim horyzoncie czasowym. Koszty całkowite składały się z kosztów leku i jego podania oraz pozostałych kosztów związanych ze stosowaniem odpowiedniej terapii. Wyniki prezentowano po roku oraz 5 i 10 latach od rozpoczęcia leczenia. Przyjęto 4% stopę dyskonta.

W abstrakcie konferencyjnym *Pan 2011* opisano analizę minimalizacji kosztów dla fingolimodu i interferonu-1b z perspektywy społecznej w Niemczech. Naturalny przebieg choroby jest modelowany przy wykorzystaniu modelu Markowa, z uwzględnieniem 20-letniego horyzontu czasowego od momentu postawienia diagnozy. Ponieważ w analizie stwierdzono, że nie istnieje żadne badanie bezpośrednio porównujące omawiane technologie medyczne, założono, że ich skuteczność jest jednakowa. Koszty leków zostały ustalone w oparciu o ceny detaliczne, pozostałe kategorie kosztowe w oparciu o dostępne bazy danych i literaturę. Wynikami analizy są koszty pośrednie, koszty bezpośrednie i łączne koszty stosowania danych technologii medycznych w okresie jednego roku oraz 5 i 20 lat.

Abstrakt konferencyjny *Szabo 2011* stanowi analizę opłacalności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozсіяnego. W tym celu wykorzystano technikę inkrementalnych korzyści zdrowotnych (ang. *net health benefits*, NHB). Jest to alternatywna technika umożliwiająca szacowanie niepewności w analizach ekonomicznych, dotyczących stosowania technologii medycznych [47]. Nie uwzględnia ona kosztów stosowania technologii medycznych, a jedynie porównuje uzyskane zamierzone korzyści i

---

<sup>11</sup> Sposobu modyfikacji nie opisano.

niezamierzone ryzyko (najczęściej w postaci działań niepożądanych) podania choremu odpowiednich interwencji medycznych. Na potrzeby analizy wykorzystano badanie kliniczne bezpośrednio porównujące obie technologie medyczne<sup>12</sup>. Zbudowano probabilistyczny model Markowa dla 5-letniego horyzontu czasowego, podzielonego na trzymiesięczne cykle. Stopa dyskonta efektów zdrowotnych wynosiła 5%. Efektem zdrowotnym brany pod uwagę w analizie NHB są lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY).

Zgodnie z zaleceniami AOTM wyniki innych analiz ekonomicznych, które można odnieść do rezultatów przedstawionych w niniejszym opracowaniu przedstawiono w dyskusji (rozdział 20.).

## 9. Technika analityczna

Określone na podstawie analizy klinicznej różnice w skuteczności fingolimodu, interferonu beta-1a i braku DMT wpływają w różnym stopniu na jakość życia chorych. Zależna od zdrowia jakość życia zatem jest w omawianym problemie zdrowotnym „jednym z istotnych wyników analizowanych technologii” [1].

W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis* – CUA). Została ona wykonana dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a oraz niestosowania DMT.

Jakość życia chorych zależy od wyników skuteczności stosowanych technologii. Oznacza to, że ocena jakości życia chorych uwzględnia wszystkie osiągnięte przez chorych efekty zdrowotne. Z tego względu nie stwierdzono konieczności wykorzystania dodatkowo techniki analitycznej kosztów-efektywności.

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], w analizie przedstawiono również zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych (ang. *cost-consequences analysis* – CCA).

---

<sup>12</sup> Nie zostało ono wymienione w abstrakcie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 11. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej. Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym. Brano pod uwagę różniące koszty medyczne bezpośrednie i pośrednie ocenianych technologii medycznych.

W leczeniu SM można wyróżnić następujące istotne zdarzenia, generujące koszty różniące:

- koszty leków modyfikujących przebieg choroby;
- koszty monitorowania chorych;
- koszty leczenia rzutu choroby;
- koszty leczenia objawowego;
- koszty pośrednie (utrata produktywności i opieka nieformalna).

Warto zauważyć, że koszty związane z utratą produktywności chorych oraz opieką bliskich nad pacjentem określane są łącznie jako koszty pośrednie.





Wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4.)

**Tabela 4.**  
**Koszt jednostkowy fingolimodu**

Nazwa substancji czynnej	Cena zbytu netto [PLN]	Cena zbytu netto + VAT	Cena hurtowa brutto (z VAT i marżą hurtową)	Koszt rocznej terapii [PLN]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Zródło: opracowanie własne

### 11.1.2. Interferon beta-1a

Z kolei koszt **interferonu beta-1a** określono na podstawie *Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne* [54]. Wycena punktowa tej substancji wynosi 0,5682 lub 2,5 pkt. za 1 µg substancji odpowiednio dla preparatów wstrzykiwanych podskórnie i domięśniowo. Przy wartości punktu równej 10 PLN i przy wielkościach dostępnych opakowań preparatów podskórnych (amp. 22 i 44 µg) oraz domięśniowych (amp. 33 µg), koszt jednostkowy interferonu beta-1a wynosi odpowiednio 125 PLN, 250 PLN lub 750 PLN. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Koszt jednostkowy interferonu beta-1a stosowanego w terapeutycznym programie zdrowotnym**

Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Jednostka	Wycena punktowa 2010 jednostki leku [pkt.]	Dostępne wielkości opakowań [µg]	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Interferon beta-1a	s.c.	1 µg	0,5682	22	10	125
Interferon beta-1a	s.c.	1 µg	0,5682	44	10	250
Interferon beta-1a	i.m.	1 µg	2,5000	30	10	750

s.c. – preparat wstrzykiwany podskórnym; i.m. – preparat podawany domięśniowo

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych [54].

Ponieważ w badaniu *TRANSFORMS 2010* chorzy przyjmowali interferon beta-1a w postaci preparatu Avonex<sup>®</sup>, w niniejszej analizie uwzględniono koszty leku wyznaczone na podstawie wyceny i dawkowania tego produktu. W leczeniu nawrotowego stwardnienia rozlanego zalecana dawka produktu Avonex<sup>®</sup> wynosi 30 µg (1 ml roztworu) raz w tygodniu we wstrzyknięciu domięśniowym [23]. Należy zauważyć, że taki schemat terapii immunomodulującej interferonem beta-1a zastosowano również w wymienionym badaniu. Pozostałe dawki interferonu beta-1a (22 µg oraz 44 µg) są zalecane w przypadku podskórnego stosowania drugiego spośród dostępnych w Polsce preparatów zawierających tę substancję czynną, produktu Rebif<sup>®</sup>. W związku z powyższym w niniejszej analizie koszt interferonu beta-1a wyznaczono przy założeniu, że lek ten jest stosowany domięśniowo raz w tygodniu w dawce 30 µg. Obliczono, że koszt leku niezbędnego do tygodniowej terapii wynosi zatem 750 PLN. Koszt leku w terapii trwającej miesiąc jest równy 3 000 PLN, natomiast po roku leczenia koszt ten wynosi 39 107 PLN.

Wartości przedstawiono w poniższej tabeli (**Tabela 6.**).



**Tabela 6.**  
**Koszt interferonu beta-1a**

Nazwa substancji czynnej	Średnia dawka	Koszt za dawkę	Częstość (podań na 28 dni)	Koszt leku w miesięcznej terapii (28 dni) [PLN]	Koszt leku w rocznej terapii [PLN]
Interferon beta-1a	30 µg/tydzień	750 PLN	4	3 000 PLN	39 107 PLN

Źródło: opracowanie własne

## 11.2. Koszty monitorowania chorych

W analizie uwzględniono ponadto koszty monitorowania chorych. Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2011 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych – załącznik nr 12: Leczenie stwardnienia rozlanego* [45], na monitorowanie chorych w ramach *TFZ: Leczenie stwardnienia rozlanego* składa się

- badania laboratoryjne, wykonywane przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, kontrola co 3 miesiące, następnie co 6 miesięcy, z wyjątkiem morfologii i parametrów wątrobowych, które wykonuje się co 3 miesiące; u dzieci i młodzieży kontrola co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, następnie co 3 miesiące;
- rezonans magnetyczny – po każdym 12 miesiącach leczenia bez i po kontraście.

Uwzględniono, że badanie są wykonywane w ramach ryczałtu rocznego za diagnostykę, którego wartość punktowa wynosi 24, koszt jednego punktu jest natomiast równy 51 PLN [17, 41, 54]. Roczny koszt monitorowania chorych w ramach *TFZ leczenia stwardnienia rozlanego* prezentuje poniższa tabela. W przypadku chorych niestosujących DMT koszt ten nie występuje.

**Tabela 7.**  
**Roczny koszt monitorowania chorych leczonych w ramach TPZ leczenia stwardnienia rozlanego**

Świadczenie	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu [PLN]	Roczny koszt monitorowania chorych [PLN]
Ryzaft za diagnostykę	24	51	1 224

Zródło: opracowanie własne

Koszt monitorowania chorych ponosi płatnik publiczny.

Ponadto, na podstawie projektu programu "Leczenie stwardnienia rozlanego fingolimodem po niepowodzeniu terapii interferonem beta" [40], dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny ustalono, że w przypadku rozpoczęcia leczenia fingolimodem wystąpi konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań związanych z diagnostyką i monitorowaniem chorych. Badania te do tej pory nie były uwzględniane w TPZ, stąd przyjęto, że będą one zwiększały standardowy koszt monitorowania w przypadku terapii fingolimodem. Opis badań oraz koszt, o który z tego tytułu prawdopodobnie powiększyłyby ryzaft roczny za diagnostykę, przedstawiono w kolejnych akapitach.

Pierwszym dodatkowym badaniem jest badanie EKG (elektrokardiografia) z 12 odprowadzeniami w dniu inicjacji leczenia. Badanie jest wykonywane bezpośrednio przed podaniem pierwszej dawki leku oraz po 6 godzinach od momentu podania leku. Badanie to uwzględnia również ciągłe monitorowanie EKG chorego w trakcie 6 godzinnej obserwacji po przyjęciu pierwszej dawki leku. Koszt tego badania ustalono w oparciu o Zarządzenie Nr 81/2011/DOSZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [56] oraz na podstawie Informatora o umowach NFZ [17]. Łączny koszt badania diagnostycznego ustalono na 245,39 PLN. W obliczeniach przyjęto, że badaniu EKG w dniu inicjacji leczenia będzie odpowiadało dwukrotne badanie *Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)* – badanie dodatkowe grupa 1 - wyceniane jako świadczenia specjalistyczne 2 typu (7 pt.) oraz *monitorowanie ciągłe – holter EKG*, które jest świadczeniem specjalistycznym 3 typu

(13 pt.). Cenę jednego punktu wyznaczono na podstawie średnich cen i sumarycznych kwot kontraktowania świadczenia w zakresie kardiologii według informatora o umowach NFZ (wybrano losowo po dwa szpitale z każdego województwa). Wynosi ona 9,09 PLN/pt.

Drugie badanie, wykonywane dodatkowo u chorych rozpoczynających terapię fingolimodem, związane jest z konsultacją okulistyczną w terminie 3-4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a następnie nie rzadziej niż raz w roku, w celu wykluczenia obrzęku plamki. Aby wykluczyć obrzęk plamki wykonuje się badanie o nazwie optyczna koherentna tomografia oka. Badanie to wykonywane jest w warunkach ambulatoryjnych i jest procedurą z listy W3 (OCT - optyczna koherentna tomografia oka) tak więc zaliczane jest do świadczeń specjalistycznych 3 typu, których wycena punktowa kształtuje się na poziomie 13 pt. [56]. Cenę jednego punktu wyznaczono na podstawie średnich cen i sumarycznych kwot kontraktowania tego świadczenia według informatora o umowach NFZ (wybrano losowo po dwa szpitale z każdego województwa) [17]. Wynosi ona 8,54 PLN. Uwzględniając powyższe wycena świadczenia kształtuje się na poziomie 111,05 PLN.

Na podstawie projektu terapeutycznego programu zdrowotnego, dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny [40], stwierdzono również, że w szczególnych przypadkach specyficzne grupy chorych powinny zostać poddane następującym badaniom lub konsultacjom:

- konsultacja kardiologiczna – u pacjentów otrzymujących leki mogące zwalniać akcję serca oraz u chorych z wywiadem zaburzeń rytmu i przewodzenia, niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca, omdleń kardiogennych, lub inną znaczącą chorobą serca;
- badanie poziomu przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca – u pacjentów bez wywiadu ospy wietrznej lub szczepienia przeciw ospie wietrznej (VZV). W razie braku przeciwciał przeciw VZV konieczne jest przeprowadzenie szczepienia przeciw VZV;
- konsultacja okulistyczna – u pacjentów z wywiadem cukrzycy lub zapalenia błony naczyniowej oka.

Badania te nie dotyczyłyby wszystkich chorych włączanych do TPZ, a jedynie ich wąskiej grupy. W związku z tym przyjęto, że koszty tych badań nie wpłyną w sposób istotny na potencjalny wzrost ryczałtu za diagnostykę, który został wskazany w tabeli (Tabela 7.).

Koszty badań EKG i OCT przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 8.).

**Tabela 8.**  
**Dodatkowy koszt diagnozy i monitorowania chorych leczonych fingolimodem**

Badanie:	Wycena punktowa [pt.]	Cena punktu [PLN]	Koszt badania [PLN]
EKG*	7	9,09	63,62
Ciągłe monitorowanie EKG	13	9,09	118,15
OCT***	13	8,54	111,05
Badania łącznie****	n/d	n/d	356,42

\*elektrokardiogram z 12 lub więcej odprzewodzeniami (wraz z opisem) – świadczenie specjalistyczne 2 typu (AOS)

\*\* monitorowanie ciągłe – holter EKG - świadczenie specjalistyczne 3 typu (AOS)

\*\*\*optyczna koherentna tomografia oka - świadczenie specjalistyczne 3 typu (AOS)

\*\*\*\*badanie EKG wykonywane jest dwukrotnie

n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

Przyjęto, że wskazane w powyższej tabeli koszty stanowią wartości, które nie mieszczą się w obecnym ryczałcie za diagnostykę. Potencjalnie są to więc dodatkowe koszty związane z włączeniem fingolimodu do TPZ, tak więc w efekcie stanowią one dla fingolimodu koszt różniący, zarówno względem braku DMT jak i względem terapii obecnie stosowanych w TPZ, w tym leczenia interferonem beta-1a.

### 11.3. Koszty leczenia rzutu choroby

Leczenie rzutów choroby ma na celu minimalizację zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia [23]. Na podstawie publikacji *Kobełt 2003* [20] określono, że leczenie tego zdarzenia trwa średnio miesiąc (w analizie przyjęto wartość równą 28 dni).

Należy zauważyć, że leczenie rzutów choroby może odbywać się zarówno w warunkach szpitalnych, jak i ambulatoryjnych. Na podstawie wyników badania ankietowego przedstawionego w *Analizie kosztów-użyteczności terapii*

immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce sporządzonej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych określono, że odsetek pacjentów hospitalizowanych z tytułu wystąpienia rzutu choroby oraz leczonych ambulatoryjnie wynosi odpowiednio 58% oraz 42%.

W niniejszej analizie przyjęto, że chorzy objęci TPZ są leczeni szpitalnie w ramach świadczenia hospitalizacji związanej z wykonaniem programu. Na podstawie Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (z późniejszymi zmianami) [53] określono, że wycena punktowa tego świadczenia wynosi 9 pkt. za osobodzień. Z kolei wartość punktu została określona jako 52 PLN [17]. Zgodnie z powyższym koszt 1 dnia hospitalizacji chorych na SM leczonych w ramach TPZ wynosi 468 PLN, natomiast łączny koszt leczenia rzutu w ramach hospitalizacji - 13 104 PLN. Z kolei zgodnie z art. 35 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. nr 164 poz. 1027 z późn. zm.) w ramach hospitalizacji zapewnione są m.in. bezpłatnie leki i wyroby medyczne, jeżeli są one konieczne do wykonania świadczenia. Zatem uznano, że preparaty stosowane w leczeniu rzutów są rozliczane w ramach hospitalizacji i nie wyznaczano ich kosztu w analizie ekonomicznej. Po uwzględnieniu powyższych danych, obliczono, że koszt leczenia rzutu choroby w warunkach szpitalnych (terapia trwająca 28 dni) wynosi 13 104 PLN.

**Tabela 9.**  
**Średni koszt leczenia rzutu choroby w warunkach szpitalnych**

Świadczenie	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu [PLN]	Koszt dobowy [PLN]	Długość leczenia [dni]	Łączny koszt terapii rzutu w warunkach szpitalnych [PLN]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52	468	28	13 104

Źródło: opracowanie własne

Z kolei na podstawie publikacji Członkowska [9] określono, że w ramach ambulatoryjnej terapii rzutów choroby pacjenci przyjmują metyloprednizolon



(podawany dożylnie, w kilkugodzinnym wlewie) i prednizon. Pierwszy z wymienionych leków jest stosowany przez 5 dni w dawce 1 000 mg. Z kolei prednizon jest podawany w dawce początkowej 60 mg przez 10 dni, a następnie dawka jest obniżana o 10 mg co 3 do 5 dni (średnia dawka podczas całego leczenia – ok. 48 mg na dobę). Łączny czas trwania terapii prednizonem wynosi od 3 do 4 tygodni. Ponieważ w niniejszej analizie przyjęto, że całkowity czas leczenia rzutu wynosi 28 dni, przy czym metyloprednizolon jest podawany przez 5 dni, przyjęto, że w pozostałym czasie, tj. przez 23 dni, pacjent jest leczony za pomocą prednizonu. Koszty jednostkowe prednizonu określono na podstawie *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r.* [30] i wynoszą one w przybliżeniu 0,07 PLN za miligram (płatnik publiczny ponosi koszt 0,04 PLN za miligram). Obliczono również, że koszt 1 mg metyloprednizolonu (preparat Solu-Medrol<sup>®</sup>), wynosi 0,09 PLN (pod uwagę brano jedynie opakowania 1 000 i 500 mg, lek finansowany przez pacjenta) [27]. Solu-Medrol<sup>®</sup> jest jedynym dopuszczonym do obrotu preparatem zawierającym metyloprednizolon, który można podawać w postaci wlewu dożylnego [11, 6].

Ponadto w analizie uwzględniono fakt, że w pierwszym dniu rzutu metyloprednizolon podawany jest chorem w ramach wizyty ambulatoryjnej chorego, natomiast przez kolejne 4 dni w ramach świadczeń pielęgniarki środowiskowej w domu pacjenta. Wycenę pierwszego z wymienionych świadczeń określono na podstawie *Zarządzenia Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne* [53]. Wynosi ona 2 pkt. Przy wartości punktu na poziomie 52 PLN [17], koszt jednorazowej wizyty ambulatoryjnej wynosi 102 PLN. Z kolei koszt świadczeń pielęgniarki środowiskowej określono na podstawie *Zarządzenia Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie*



określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna [55] oraz Informatora o umowach NFZ [17]. Zgodnie z wymienionym Zarządzeniem, „świadczenia pielęgniarstwa realizowane są w miejscu udzielania świadczeń oraz w przypadkach uzasadnionych wskazaniami medycznymi - poprzez wizyty domowe”. Świadczenie pielęgniarstwa Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) jest wyceniane według rocznej stawki kapitałowej wynoszącej 26,64 PLN. Zatem koszt 4 wizyt pielęgniarstwa środowiskowej w domu chorego jest równy 0,29 PLN. Łączny koszt podania leków w leczeniu rzutu SM wynosi zatem 104,29 PLN.

Po uwzględnieniu powyższych danych, obliczono, że koszt leczenia rzutu choroby w warunkach ambulatoryjnych wynosi 638,95 PLN.

**Tabela 10.**  
**Średni koszt leczenia rzutu choroby w warunkach ambulatoryjnych**

Preparat	Długość leczenia [dni]	Dawka dobową [mg]	Koszt za mg [PLN]	Koszt leków w terapii rzutu [PLN]
Metylprednizolon	5	1 000	0,09	455,18
Prednizon	23	48	0,07	79,49
Łącznie	n/d	n/d	n/d	534,66
Świadczenie	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu [PLN]	Krotność	Koszt [PLN]
Porada ambulatoryjna związana z wykonaniem programu	2	52	1	104,00
Świadczenia pielęgniarstwa POZ	Roczna stawka kapitałowa – 26,64 PLN	n/d	4	0,29
Łącznie	n/d	n/d	n/d	104,29
Koszt leków w terapii rzutu [PLN]	Koszt podania leków w terapii rzutu [PLN]		Łączny koszt terapii rzutu [PLN]	
534,66	104,29		638,95	

Źródło: opracowanie własne

Zatem, biorąc pod uwagę, że część chorych otrzymuje terapię w warunkach szpitalnych, a pozostali w lecznictwie ambulatoryjnym, średni koszt terapii rzutu

choroby jest równy 7 869 PLN. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli. (Tabela 11.)

**Tabela 11.**  
**Średni koszt leczenia rzutu choroby**

	Odsetek chorych	Koszt
Leczenie rzutu w warunkach szpitalnych	58%	13 104 PLN
Leczenie rzutu w warunkach ambulatoryjnych	42%	639 PLN
Leczenie rzutu	n/d	7 869 PLN

Źródło: opracowanie własne

Po uwzględnieniu wartości z powyższej tabeli oraz wyników zdrowotnych pod względem częstości występowania rzutów (ARR), obliczono średni roczny koszt leczenia rzutów choroby dla fingolimodu, interferonu beta-1a i braku DMT. Koszt ten wynosi odpowiednio 2 203 PLN, 4 328 PLN i 4 170 PLN. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
**Roczne koszty leczenia rzutów choroby dla porównywanych technologii medycznych z perspektywy płatnika poszerzonej**

Parametr	Fingolimod	Interferon beta-1a	Brak DMT
Bezpośredni koszt leczenia rzutu choroby	2 203 PLN	4 328 PLN	4 170 PLN

Źródło: opracowanie własne

Ponieważ metyloprednizolon (preparat Solu-Medrol<sup>®</sup>) w całości finansowany jest przez chorego, a prednizon finansowany jest jedynie częściowo przez płatnika publicznego (0,04 PLN za miligram) koszty leczenia rzutu choroby z perspektywy płatnika publicznego będą się nieznacznie różnić od kosztów przedstawionych w tabeli (Tabela 12.) (adekwatnych dla perspektywy poszerzonej). Koszty leczenia rzutu z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Roczne koszty leczenia rzutów choroby dla porównywanych technologii medycznych z perspektywy płatnika publicznego**

Parametr	Fingolimod	Interferon beta-1a	Brak DMT
Bezpośredni koszt leczenia rzutu choroby	2 145 PLN	4 213 PLN	4 060 PLN

Źródło: opracowanie własne

## 11.4. Koszty leczenia objawowego

Leczenie objawowe polega na łagodzeniu objawów choroby takich jak spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne. [23]

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] wybór źródeł danych do szacowania zużywanych zasobów, pomiędzy danymi pierwotnymi, a wtórnymi, powinien odbywać się według określonych kryteriów. Należy do nich perspektywa analizy, udział danego składnika w koszcie inkrementalnym lub całkowitym, dostępność danych oraz równowaga między wiarygodnością wewnętrzną i zewnętrzną danych.

Bezpośredni pomiar zużytych zasobów w leczeniu objawowym dla stwardnienia rozlanego należy uznać za proces niezwykle czasochłonny, który wymagałby zebrania danych na dużej grupie chorych przy wsparciu grupy ekspertów. Dane te należy więc uznać za trudno dostępne. Ponadto istnieje duże ryzyko, że zebrane w ten sposób dane zawierałyby także informacje o zasobach, których zużycie indukowane jest protokołem badania.

Ponieważ dostępne są wiarygodne opracowania przedstawiające koszty leczenia objawów u chorych na stwardnienie rozlane, zdecydowano się wykorzystać zawarte w nich dane na potrzeby niniejszej analizy. W analizie wykorzystano dane z odnalezionej publikacji *Orléwska 2005* [32] oraz *Analizy kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce* sporządzonej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [2]. W drugim z wymienionych dokumentów przeprowadzono modyfikację kosztów wyznaczonych w badaniu *Orléwska 2005*. Adaptacja ta polegała na aktualizacji oraz odjęciu części kosztów w celu uniknięcia ich dublowania w analizie. Dane przedstawione w Raporcie AOTM zostały zaktualizowane do 2006 r. przy użyciu współczynnika CPI (ang. *consumer price*

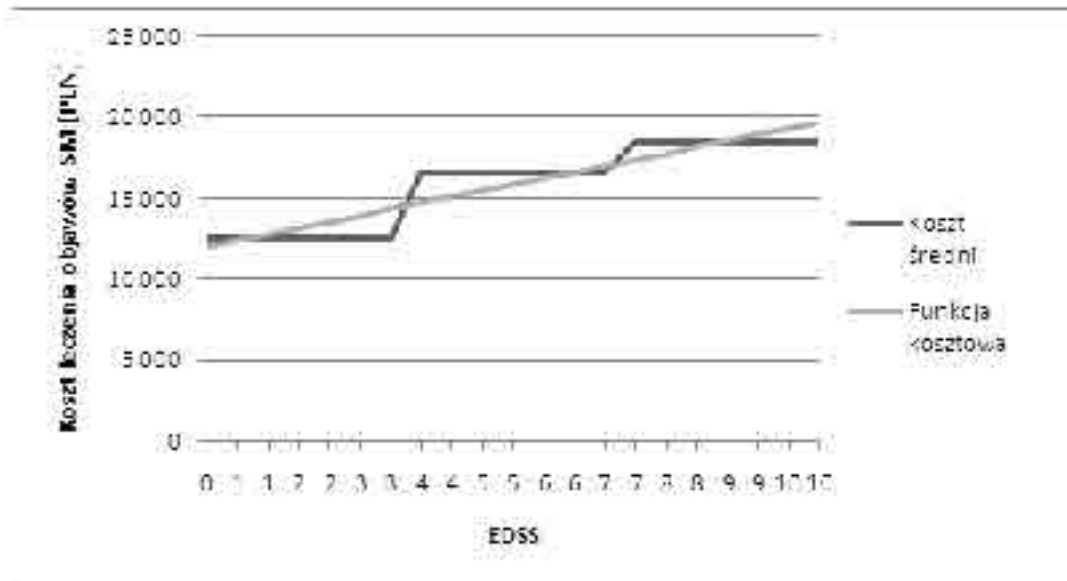
index). Ponadto koszty leczenia objawów przedstawiono zarówno z perspektywy poszerzonej płatnika jak i z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego. Należy stwierdzić, że dane pochodzące z publikacji *Orłowska 2005* cechują się wysokim stopniem wiarygodności. W publikacji w skrupulatny sposób opisano sposób zbierania danych oraz wyszczególniono składowe łącznego kosztu leczenia objawów choroby. Dane o kosztach zostały zebrane za pomocą kwestionariuszy ankietowych na grupie 148 chorych. Ponadto kwestionariusze zostały zweryfikowane przez grupę neurologów pod kątem zasadności zużywanych zasobów. W związku z powyższym wykorzystanie dostępnych analiz wtórnych uznano za zasadne.

W Raporcie AOTM podano, że koszt leczenia objawów SM u chorych z wynikiem w skali EDSS poniżej 3,5 pkt, pomiędzy 4,0 a 6,0 pkt oraz powyżej 6,5 pkt wynosił w perspektywie poszerzonej płatnika w 2006 r. odpowiednio 10 588 PLN, 14 049 PLN oraz 15 639 PLN.

W niniejszej analizie przeprowadzono waloryzację wymienionych wartości kosztów do 2011 r. [15]. Ustalono, że roczny koszt leczenia objawów choroby u pacjentów z wynikiem skali EDSS poniżej 3,5 punktów wynosi 12 525 PLN. Koszt ten w populacji chorych z wynikiem w skali EDSS pomiędzy 4,0 a 6,0 punktów jest równy 16 619 PLN, natomiast w przypadku chorych na SM z wynikiem w skali EDSS powyżej 6,5 pkt stanowi 18 500 PLN.

Na podstawie przedstawionych danych dla chorych z wynikiem w skali EDSS z odpowiednich przedziałów wyznaczono funkcję kosztową leczenia objawów choroby umożliwiającą wyznaczenie kosztu tej terapii u chorych w poszczególnych stopniach niepełnosprawności według wymienionej skali. Przyjęto, że dobrym przybliżeniem tego parametru są wartości funkcji liniowej dla poszczególnych argumentów.

**Rysunek 1.**  
**Funkcja rocznego kosztu leczenia objawów SM z perspektywy poszerzonej płatnika**



Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania parametrów funkcji zależności kosztu leczenia objawowego w zależności od poziomu stopnia niesprawności w skali EDSS.

**Tabela 14.**  
**Przybliżone parametry funkcji kosztu leczenia objawów SM z perspektywy poszerzonej płatnika**

Parametr	Wartość
Stała	12 079,10
Współczynnik kierunkowy (EDSS)	760,46

Źródło: opracowanie własne

Po uzupełnieniu powyższych oszacowań o rezultaty analizy efektów zdrowotnych pod względem średniej zmiany wyniku w skali EDSS dla fingolimodu, interferonu beta-1a i braku DMT z badań klinicznych oraz o wyjściową wartość EDSS wyznaczoną na podstawie badań *TRANSFORMS 2010* i *FRREDOMS 2010* (średnia  $\pm$  SD: 2,3  $\pm$  1,3) obliczono wartości kosztu leczenia objawów SM u chorych leczonych za pomocą wymienionych interwencji w pierwszym roku terapii. Koszt ten wynosi 13 833 PLN, 13 948 PLN oraz 13 892 PLN odpowiednio w przypadku fingolimodu, interferonu beta-1a i braku DMT (wartości przedstawiono w poniższej tabeli – Tabela 15.). Należy podkreślić, że podane wartości odnoszą się do kosztu leczenia objawowego po pierwszym roku terapii. W latach kolejnych koszty te mogą



kształtować się w odmienny sposób (ze względu na pogłębiającą się niepełnosprawność chorych), jednak koszt inkrementalny dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a i braku DMT pozostanie na niezmiennym poziomie.

**Tabela 15.**

**Roczne koszty leczenia objawów SM dla porównywanych technologii medycznych z perspektywy poszerzonej płatnika**

Parametr	Fingolimod	Interferon beta-1a	Brak DMT
Bezpośredni koszt leczenia objawowego	13 833 PLN	13 948 PLN	13 892 PLN

Zródło: opracowanie własne

Należy podkreślić, że w Raporcie AOTM wyszczególniono również koszty leczenia objawów z perspektywy płatnika publicznego. Płatnik publiczny ponosił jedynie część kosztów leczenia objawowego, co było związane z faktem, iż leczenie objawowe nie jest uwzględniane w TPZ, tak więc jest współfinansowane przez chorych. Dla wielkości zaprezentowanych w Raporcie AOTM z perspektywy płatnika publicznego w sposób analogiczny (jak w przypadku perspektywy poszerzonej) wyznaczono funkcję rocznego kosztu leczenia objawowego.

**Tabela 16.**

**Przybliżone parametry funkcji kosztu leczenia objawów SM z perspektywy płatnika publicznego**

Parametr	Wartość
Stała	3 912,33
Współczynnik kierunkowy (ED SS)	199,41

Zródło: opracowanie własne

W następnym kroku wyznaczono roczne koszty leczenia objawowego, które wynoszą odpowiednio 4 372 PLN, 4 390 PLN oraz 4 385 PLN odpowiednio w przypadku leczenia fingolimodem, interferonem beta-1a i braku DMT. Koszty zaprezentowano w tabeli (Tabela 17.).

**Tabela 17.**

**Roczne koszty leczenia objawów SM dla porównania technologii medycznych z perspektywy płatnika publicznego**



Parametr	Fingolimod	Interferon beta-1a	Brak DMT
Bezpośredni koszt leczenia objawowego	4 372 PLN	4 390 PLN	4 385 PLN

Zródło: opracowanie własne

## 11.5. Koszty pośrednie

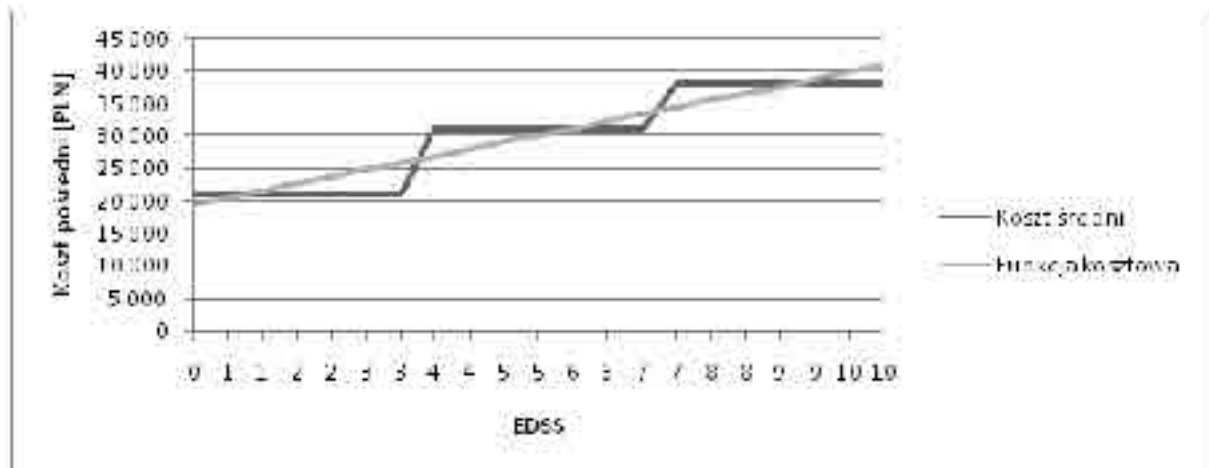
Do kosztów medycznych pośrednich zaliczono:

- koszt utraconej produktywności;
- koszt opieki rodzinnej (nieformalnej).

Wyżej wymienione koszty zostały wyznaczone na podstawie danych przedstawionych w odnalezionym badaniu *Orléwska 2005* [32]. W publikacji tej przeciętne koszty pośrednie dla chorych znajdujących się w trzech stanach zdrowia:  $EDSS < 3,5$ ,  $4,0 < EDSS < 6,0$  oraz  $6,5 < EDSS$  określono jako odpowiednio: 6 886 PLN, 10 204 PLN oraz 12 454 PLN w horyzoncie 5 miesięcy. Należy zauważyć, że przedstawione wartości dotyczyły roku 2002 r. Po uwzględnieniu powyższych wartości, wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych z lat 2003-2011 według Głównego Urzędu Statystycznego [15] oraz przeliczeniu na dane roczne, obliczono, że koszt pośredni rocznej terapii chorych na SM z wynikiem skali EDSS poniżej 3,5 punktów wynosi 21 042 PLN. Koszt ten w populacji chorych z wynikiem w skali EDSS pomiędzy 4,0 a 6,0 punktów jest równy 31 167 PLN, natomiast w przypadku chorych na SM z wynikiem w skali EDSS powyżej 6,5 pkt stanowi 38 039 PLN.

Na podstawie dostępnych danych przyjęto, że właściwe przybliżenie wartości kosztu pośredniego dla każdego ze stanów w skali EDSS można otrzymać za pomocą funkcji liniowej. Oszacowaną funkcję zależności kosztów pośrednich od stopnia niesprawności w skali EDSS, na podstawie danych z badania *Orléwska 2005* przedstawiono na poniższym wykresie.

**Rysunek 2.**  
**Funkcja rocznego kosztu pośredniego leczenia SM**



Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania parametrów funkcji zależności kosztu leczenia objawowego w zależności od poziomu stopnia niesprawności w skali EDSS.

**Tabela 18.**  
**Przybliżone parametry funkcji kosztu po średniego**

Parametr	Wartość
Stała	19 265,91
Współczynnik kierunkowy (EDSS)	2 163,33

Źródło: opracowanie własne

Po uwzględnieniu powyższych oszacowań oraz wyników zdrowotnych pod względem średniej zmiany wyniku w skali EDSS dla chorych stosujących fingolimod, interferon beta-1a i chorych niestosujących DMT oraz o wyjściową wartość EDSS wyznaczoną na podstawie badań *TRANSFORMS 2010* i *FRREDOMS 2010* (średnia  $\pm$  SD: 2,3  $\pm$  1,3), obliczono wartości rocznego kosztu po średniego w terapii chorych leczonych za pomocą wymienionych interwencji. Koszt ten wynosi 24 254 PLN, 24 708 PLN oraz 24 582 PLN odpowiednio w przypadku fingolimodu, interferonu beta-1a i braku DMT. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 19.). Należy podkreślić, że podane wartości odnoszą się do kosztu leczenia objawowego po pierwszym roku terapii. W latach kolejnych koszty te mogą kształtować się w odmienny sposób (ze względu na pogłębiającą się niepełnosprawność chorych), jednak koszt inkrementalny dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a i braku DMT pozostanie na niezmiennym poziomie.

**Tabela 19.**  
**Roczne koszty pośrednie porównywanych technologii medycznych**

Parametr	Fingolimod	Interferon beta-1a	Brak DMT
Koszt pośredni	24 254 PLN	24 708 PLN	24 582 PLN

Źródło: opracowanie własne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

### 11.7. Koszty całkowite

W przypadku porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a oraz braku DMT, całkowite koszty różniące ocenianych technologii medycznych, związane z leczeniem stwardnienia rozсіяnego dla poszczególnych opcji terapeutycznych wyznaczono na podstawie różniących kosztów ocenianych technologii, do których zaliczono koszty odpowiednich leków immunomodulujących, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia rzutów choroby, koszty leczenia objawów SM oraz koszty pośrednie (utraconej produktywności i opieki nieformalnej). Koszt leków i koszt leczenia rzutów choroby są generowane w trakcie terapii immunomodulującej,

natomiast zależne od wyniku w skali EDSS: koszt leczenia objawów oraz koszt pośredni, ujawniają się do końca życia chorego. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Koszty całkowite różniące oceniane technologie, związane z leczeniem SM, uwzględniane w analizie kosztów-użyteczności**

Parametr	Fingolimod	Interferon beta-1a	Brak DMT
Bezpośredni koszt leków modyfikujących przebieg choroby (roczny)	██████████	39 107 PLN	0
Bezpośredni koszt monitorowania chorych leczonych w ramach TPZ leczenia stwardnienia rozlanego (roczny)	1 440 PLN	1 224 PLN	0
Bezpośredni koszt leczenia rzutu choroby (roczny) perspektywa poszerzona płatnika	2 162 PLN	4 247 PLN	4 092 PLN
Bezpośredni koszt leczenia rzutu choroby (roczny) perspektywa płatnika publicznego	2 104 PLN	4 132 PLN	3 982 PLN
Bezpośredni koszt leczenia objawów choroby z perspektywy poszerzonej płatnika po pierwszym roku terapii (roczny)	13 833 PLN	13 992 PLN	13 948 PLN
Bezpośredni koszt leczenia objawów choroby z perspektywy płatnika publicznego po pierwszym roku terapii (roczny)	4 372 PLN	4 414	4 402
Koszty pośrednie po pierwszym roku terapii (roczny) tylko w perspektywie społecznej	24 254 PLN	24 708 PLN	24 582 PLN
Łączne koszty w horyzoncie czasowym (zdyskontowane) z perspektywy poszerzonej płatnika ██████████	██████████	289 186 PLN	205 854 PLN
Łączne koszty w horyzoncie czasowym (zdyskontowane) z perspektywy społecznej ██████████	██████████	638 544 PLN	553 553 PLN
Łączne koszty w horyzoncie czasowym (zdyskontowane) z perspektywy płatnika	██████████	157 094 PLN	70 585 PLN

Parametr	Fingolimod	Interferon beta-1a	Brak DMT
publicznego ██████████			
Roczne koszty ██████████	██████████	██	██
Łączne koszty w horyzoncie czasowym (zdyskontowane) z perspektywy poszerzonej płatnika ██████████	██████████	289 186 PLN	205 854 PLN
Łączne koszty w horyzoncie czasowym (zdyskontowane) z perspektywy społecznej ██████████	██████████	638 544 PLN	553 553 PLN
Łączne koszty w horyzoncie czasowym (zdyskontowane) z perspektywy płatnika publicznego ██████████	██████████	157 094 PLN	70 585 PLN

Zródło: opracowanie własne

## 12. Modelowanie

Zgodnie z kryteriami włączenia do terapeutycznego programu zdrowotnego określono, że pacjent będzie leczony w ramach terapii II linii w sytuacji stwierdzenia nieskuteczności I linii terapii (interferonem beta-1a lub interferonem beta-1b). Za brak skuteczności I linii leczenia uznaje się (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do terapeutycznego programu zdrowotnego) wystąpienie jednego z następujących zdarzeń:

- wystąpienie 2 lub więcej rzutów umiarkowanych lub 1 rzutu ciężkiego po 6 miesiącach;
- progresja choroby pomimo leczenia, co oznacza pogorszenie się stanu neurologicznego ocenianego w skali EDSS;
- zmiany w badaniu MRI;
- przejście rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego we wtórnie postępującą postać stwardnienia rozlanego. [45]

Po wykazaniu braku skuteczności terapii I linii, chorzy mogą zostać zakwalifikowani do terapii II linii leczenia. Może ona trwać maksymalnie 48 miesięcy<sup>13</sup>. Po 12 miesiącach każdego roku leczenia należy jednak dokonać oceny skuteczności leczenia. Kryteria, które powinny być spełnione, aby przedłużyć terapię II linii o kolejne 12 miesięcy są następujące:

- brak rzutów lub rzuty łagodne lub 1 rzut umiarkowany, lub
- brak progresji choroby w okresie ostatniego roku leczenia: różnica w skali EDSS poniżej 1 punktu;
- brak wyraźnych cech aktywności i progresji choroby w badaniu kontrastowym MRI z gadoliną [45].

## 12.1. Czas trwania terapii

Dlatego też aby określić najbardziej prawdopodobny czas leczenia drugiej linii w TPZ, należało ustalić przeciętny czas po jakim interferon beta przestaje być skuteczny w leczeniu pierwszej linii. Z tego względu w niniejszej analizie wykonano szybki przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań dotyczących skuteczność leczenia interferonem beta w długim horyzoncie czasowym (odsetek chorych kończących terapię interferonem beta w minimalnie 4-letnim horyzoncie czasowym). Przeszukano bazę Medline przez wyszukiwarkę PubMed, według poniżej zdefiniowanych kryteriów włączenia:

- **populacja:** dorośli chorzy na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozсіяnego;
- **metodyka:** badania pierwotne i wtórne, w których jeden z punktów końcowych definiowano jako odsetek chorych, który nie ukończył badania (z powodu skutków ubocznych, braku odpowiedzi na leczenie i innych przeciwwskazań do kontynuacji leczenia)
- **interwencja:** interferon beta 1a oraz interferon beta 1b

---

<sup>13</sup> Wyjątek stanowi sytuacja, w której u chorych występują pierwotne przeciwwskazania do stosowania interferonów. Wtedy możliwe jest leczenie octanem glatirameru przez maksymalnie 5 lat.



Wyniki wykonanego przeglądu prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 22.**

**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny skuteczności interferonu beta, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka PubMed), wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"multiple sclerosis"	51 515
#2	interferon	137 769
#3	(drop-out, dropout, "drop out", drop-outs, dropouts, "drop outs")	14 448
#4	#1 AND #2 AND #3	38

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

Źródło: opracowanie własne

W wyniku przeszukania bazy danych odnaleziono 38 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Ostatecznie do analizy włączono 4 opracowania: *Jordy 2008* [18], *Paolo 2002* [35], *Portaccio 2008* [39] oraz *Ruggieri 2003* [46]. Jedynym badaniem, w którym przedstawiano odsetek chorych rezygnujących z terapii w rocznych odstępach czasowych<sup>14</sup> było badanie *Ruggieri 2003*. Wyniki tego badania zostały wykorzystane w szacowaniu średniego czasu leczenia interferonem na potrzeby niniejszej analizy. W pozostałych opracowaniach zaprezentowano jedynie odsetek chorych, którzy odpadli z badania na koniec rozpatrywanego horyzontu czasowego. Badania te posłużyły do zwalidowania wyników publikacji *Ruggieri 2003*.

W badaniu *Ruggieri 2003* monitorowano odsetek chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego, którzy z różnych przyczyn musieli zakończyć leczenie interferonem beta podczas pięcioletniej terapii. W badaniu uczestniczyło łącznie 122 chorych, 56 przyjmowało interferon beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>), 38 interferon beta 1a domięśniowo (Avonex<sup>®</sup>), 18 interferon beta-1a w zastrzykach podskórnych oraz 10 chorych (Rebif<sup>®</sup>), którzy w trakcie terapii zmienili Betaferon<sup>®</sup> na Avonex<sup>®</sup>.

<sup>14</sup> Ocena skuteczności leczenia w TPZ wykonywana jest w rocznych odstępach czasowych.

Badania krwi oraz badania neurologiczne przeprowadzano co trzy miesiące w pięcioletnim horyzoncie czasowym. Jako przyczynę wykluczenia z terapii wskazywano najczęściej: kliniczne działania niepożądane (50% wszystkich rezygnacji), brak skuteczności (30%), działania niepożądane stwierdzone na podstawie wyników laboratoryjnych (8%) i inne (12%). Brak skuteczności zdefiniowano jako trzy lub więcej rzutów choroby w ciągu roku, bez całkowitego powrotu do stanu sprzed rzutu lub gdy u chorego wystąpił wysoki poziom przeciwciał surowicznych w wynikach badań laboratoryjnych. Wśród klinicznych działań niepożądanych najczęściej wskazywano: objawy grypopodobne, zaburzenie funkcji poznawczych, psychozę, depresję, stany lękowe. Najczęstsze działania niepożądane stwierdzone na podstawie wyników laboratoryjnych obejmowały leukopenię i wzrost poziomu enzymów wątroby. Wśród innych przyczyn wykluczenia z terapii znajdował się brak motywacji oraz ciąża. Odsetek chorych, których w rozpatrywanym horyzoncie czasowym odpadali z terapii, przedstawiono w badaniu na wykresie. Poniższa tabela prezentuje wyniki odczytane z wykresu w rocznych odstępach czasowych.

**Tabela 23.**  
**Chorzy wykluczeni z badania w trakcie leczenia interferonem beta**

	Rok leczenia			
	1	2	3	4
Odsetek chorych wykluczonych z badania	0,09	0,12	0,23	0,08
Odsetek skumulowany	0,09	0,20	0,43	0,51

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Ruggieri 2003*

Uwzględniając odsetki zaprezentowane w tabeli (Tabela 23.) obliczono średnią ważoną długość leczenia chorego interferonem beta. Wynosi ona około 2,7 lat. Wyniki zaprezentowane w badaniu *Ruggieri 2003* w celu walidacji porównano z wynikami pozostałych badań odnalezionych w przeglądzie, którego wyniki prezentuje Tabela 22.

W badaniu *Portaccio 2008* w horyzoncie 4,2 lat z terapii interferonem wykluczono łącznie 46% chorych (29% działania niepożądane, 15% brak skuteczności, 2% inne). Wielkość badanej grupy stanowiło 225 chorych.

W badaniu *Jordy 2008* z grupy 152 chorych, w okresie 3-5 lat wykluczono łącznie 55% osób leczonych interferonem. Grupa 26% chorych przerwała badanie z powodu działań niepożądanych i braku efektów leczenia (ocena w skali EDSS, liczba rzutów choroby), 27% z powodu przejścia choroby w postać wtórnie postępującą (również ocena w skali EDSS), 2% z innych powodów.

W badaniu *Paolillo 2002* uczestniczyło 68 chorych. W okresie 6 lat obserwacji z badania wykluczono 16,2% chorych. Z powodu śmierci, współtowarzyszącej innej postaci choroby oraz skutków ubocznych leczenie przerwało około 7% chorych, z powodu braku efektów leczenia około 5%.

Wyniki końcowe (prezentowane po całym okresie obserwacji) przedstawione w badaniach *Jordy 2008* i *Portaccio 2008* są zbieżne z wynikami badania *Ruggieri 2003* i potwierdzają słuszność wykorzystania wyników tego badania w analizie. Jednakże wyniki badania *Paolillo 2002* w sposób znaczący odbiegają od tych rezultatów. W związku z tym w analizie wrażliwości przyjęto szeroki zakres zmienności parametru jakim jest długość leczenia II linii w TPZ (rozdział 14.2.).

Ponieważ maksymalny czas leczenia w TPZ wynosi 5 lat, w analizie brano pod uwagę chorego, który po zakończeniu leczenia interferonem (po 2,7 latach) będzie kontynuował leczenie fingolimodem przez średnio 2,3 lat. W tym czasie będzie odnosił korzyści z tej terapii w postaci rzadziej występujących rzutów choroby oraz zatrzymania (bądź spowolnienia) progresji niepełnosprawności mierzonej na skali EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*). Po zakończeniu wskazanego okresu leczenia pacjent będzie znajdował się w określonym stanie niepełnosprawności (wg skali EDSS), różnej, w zależności od przyjętego sposobu leczenia (po zakończeniu terapii choroba będzie postępowała zgodnie z naturalnym jej przebiegiem). Dlatego też przyjęto, że różnice w poziomie EDSS po zakończeniu leczenia poszczególnymi lekami utrzymają się do końca życia chorego.

## 12.2. Oczekiwana długość życia chorych

W celu określenia średniego czasu trwania życia chorego na SM, dokonano szybkiego przeglądu, który pozwolił odnaleźć dane epidemiologiczne dla tych chorych w Polsce. Odnaleziono dwie publikacje Łobińska 2004 [26] i Potemkowski 2001 [42]. Na ich podstawie określono średni wiek chorych na SM w momencie diagnozy. Wynosi on w Polsce około 31 lat. W opisie *Narodowego Programu Leczenia Chorych na Stwardnienie Rozsiane w Polsce* na lata 2006-2008 [29] zamieszczono informację, że średnia długość życia chorych na SM jest o 17-20 lat krótsza niż w populacji generalnej (do obliczeń przyjęto wartość średnią, równą 18,5 roku). Z tablic trwania życia dla populacji generalnej wynika, że oczekiwana długość życia w populacji generalnej osób w wieku 31 lat wynosi około 46 lat [49]. Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy na SM żyją o 17-20 lat krócej niż osoby należące do populacji generalnej oraz czas trwania leczenia w I linii (2,7 roku) określono, że oczekiwana długość życia chorych na SM rozpoczynających leczenie II linii wynosi ok. 25 lat.

## 12.3. Modelowanie wyników skuteczności

Czas obserwacji chorych w uwzględnionych w analizie ekonomicznej badaniach klinicznych był krótszy od czasu trwania leczenia II linii chorych na SM w Polsce. Należy również zauważyć, że efekty zdrowotne związane z zastosowaniem terapii modyfikujących przebieg choroby ujawniają się w ciągu całego życia chorych. W związku z tym w analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Modelowanie efektów zdrowotnych obarczone jest pewnym poziomem niepewności.

Zgodnie z wytycznymi AOTM, struktura modelu powinna być na tyle prosta, jak to możliwe. Jednocześnie musi odpowiadać problemowi decyzyjnemu i musi być zgodna z ogólnie akceptowalną wiedzą na temat przebiegu analizowanej jednostki chorobowej. [1]



W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej posłużono się modelem deterministycznym. Uwzględniono w nim następujące efekty zdrowotne: ARR oraz zmianę wyniku w skali EDSS. Wskazane efekty zdrowotne mają wpływ zarówno na koszty, jak i na jakość życia chorych.

Należy zauważyć, że w dalszej części analizy wykorzystano również średni wynik w skali EDSS w chwili rozpoczęcia terapii. W badaniach *FREEDOMS 2010* i parametr ten wyniósł 2,3 (z odchyleniem standardowym równym 1,3) w grupie chorych poddanych terapii za pomocą fingolimodu, natomiast w grupie kontrolnej 2,4 (z odchyleniem standardowym równym 1,4). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Z kolei w badaniu *TRANSFORMS 2010* średni wynik w skali EDSS w chwili rozpoczęcia leczenia wynosił 2,2 (1,3) zarówno w grupie leczonej fingolimodem, jak i wśród chorych otrzymujących interferon beta-1a. W niniejszej analizie przyjęto równą wartość wyniku w skali EDSS dla chorych leczonych za pomocą porównywanych technologii medycznych, obliczoną jako średnia z podanych wartości. Wynosi ona 2,3 (z odchyleniem standardowym równym 1,3).

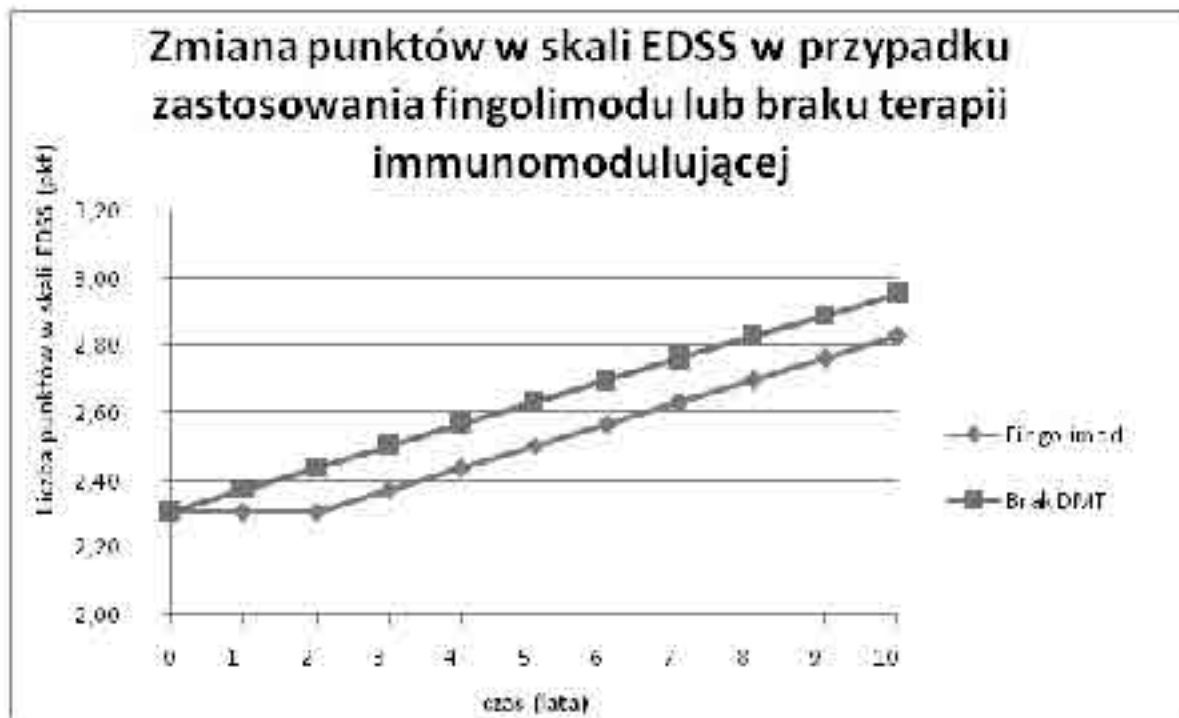
Ponadto efekty zdrowotne przedstawione w rozdziale 7.1. zostały poddane ekstrapolacji. W analizowanym modelu przyjęto, że podawanie chorym terapii modyfikujących przebieg choroby wpływa na zmianę wartości ARR i wyniku w skali EDSS w czasie stosowania leczenia. Po zaprzestaniu terapii lekami immunomodulującymi następuje postęp choroby, rozumiany jako zwiększanie się liczby punktów w skali EDSS oraz zwiększenie częstości występowania rzutów choroby. Postęp choroby odbywa się w takim samym tempie jak u chorych nigdy nie leczonych lekami immunomodulującymi. Jednakże, ponieważ w momencie zakończenia leczenia immunomodulującego chory znajduje się w różnym stanie niesprawności w zależności od otrzymywanego leczenia, stan ten utrzyma się do końca życia chorego. Dane z *Analizy klinicznej* odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa fingolimodu względem braku DMT oraz interferonu beta-1a określone są na podstawie badań klinicznych, w których okres obserwacji chorych wynosił odpowiednio 2 lata oraz rok. Czas trwania terapii II linii określono w analizie jako równy 2,3 roku. W związku z tym konieczna była ekstrapolacja wyników skuteczności i bezpieczeństwa poza horyzont uwzględniany w badaniach klinicznych.

Z uwagi na brak dowodów pozwalających na wykonanie innego modelowania, w analizie przyjęto założenie, że wyników skuteczności określone w badaniach klinicznych zmieniają się w sposób liniowy (proporcjonalnie do wyników określonych w *Analizie klinicznej*).



Wpływ terapii fingolimodem i braku DMT na wynik w skali EDSS przedstawiono schematycznie na rysunku poniżej (Rysunek 3).

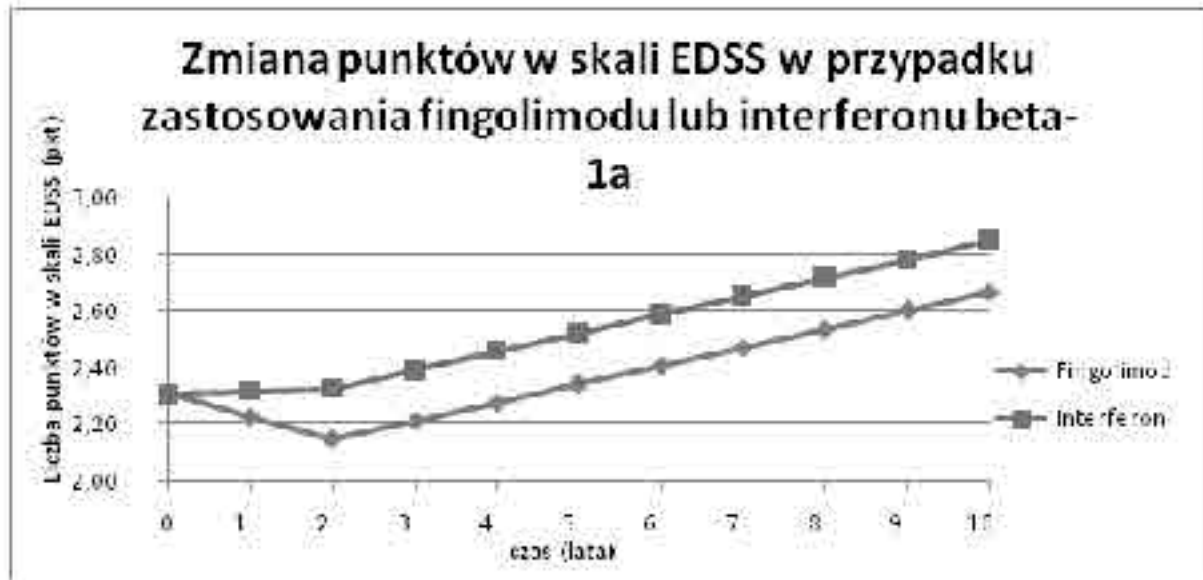
**Rysunek 3.**  
**Schemat zmiany punktów w skali EDSS w przypadku zastosowania terapii fingolimodem (w przyjętym okresie leczenia chorych) oraz braku DMT**



Źródło: opracowanie własne

Wpływ terapii fingolimodem i interferonem beta-1a na wynik w skali EDSS przedstawiono na rysunku poniżej. Należy zauważyć, że rysunki te stanowią jedynie przybliżenie sytuacji rzeczywistej, w której u chorych oprócz wzrostu punktów w skali EDSS (oznaczającego postęp choroby) występują również rzuty choroby. W przypadku wystąpienia rzutu choroby liczba punktów w skali EDSS ulega znacznemu zwiększeniu.

**Rysunek 4.**  
**Schemat zmiany punktów w skali EDSS w przypadku zastosowania fingolimodu oraz interferonu beta-1a w przyjętym okresie leczenia chorych**



Źródło: opracowanie własne

Na powyższych rysunkach można zaobserwować, że zgodnie z założeniem analizy, po zaprzestaniu leczenia następuje postęp choroby (zwiększenie się liczby punktów w skali EDSS) w takim samym tempie, niezależnie od terapii immunomodulującej.

Należy zwrócić uwagę na różnice w skuteczności leczenia fingolimodem (wyrażonej zmianą liczby punktów w skali EDSS) w przypadku porównania z brakiem terapii immunomodulującej i z interferonem beta-1a. Na podstawie pierwszego z tych porównań można stwierdzić, że fingolimod zahamował postęp choroby w trakcie czasu trwania terapii. Drugie porównanie daje podstawy by twierdzić, iż fingolimod prowadzi do nieznacznej remisji choroby. Co więcej na podstawie łącznej analizy obu wykresów należałoby stwierdzić, że brak terapii immunomodulującej jest dla chorego korzystniejszy niż leczenie interferonem. W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że nieznaczna niespójność wyników obu badań wynika z pewnych różnic dotyczących warunków w jakich badania te zostały przeprowadzone. Na uwagę zasługuje również fakt, że chorzy włączani do badania *FREEDOMS 2010* (porównanie z brakiem terapii immunomodulującej) nie mogli być poddani leczeniu zarówno interferonem jak i octanem glatirameru na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania. Podobnego

wymogu nie odnajdujemy w badaniu *TRANSFORMS 2010* (porównanie z interferonem beta-1a). Dlatego też łączna analiza obu porównań może prowadzić do mylnego wnioskowania. Z punktu widzenia niniejszej analizy istotny jest jedynie inkrementalny wynik porównania fingolimodu z interferonem beta-1a oraz inkrementalny wynik porównania fingolimodu z brakiem terapii immunomodulującej.

W modelu uwzględniono zarówno fingolimod, jak też interferon beta-1a oraz brak DMT. Horyzont czasowy modelu zamyka się w momencie zgonu chorego.

## 12.4. Założenia i dane wejściowe

W analizowanym modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Do modelowania zebranych danych wykorzystano ogólnie dostępne metody biostatystyczne i epidemiologiczne. Dla kluczowych parametrów analizy przeprowadzono analizę wrażliwości. Jej wyniki przedstawiono w rozdziale 14.

Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie
Średni wiek chorych na SM w Polsce w chwili zdiagnozowania	31 lat	<i>Potemkowski 2001</i> [42], <i>Łobieńska 2004</i> [26]
Przewidywana długość życia chorych na SM od momentu rozpoczęcia terapii II linii	24,8 lat	Tablice trwania życia dla populacji generalnej w Polsce [49], <i>Narodowy Program Leczenia Chorych na Stwardnienie Rozlane w Polsce na lata 2006-2008</i> [29]

Parametr	Wartość	Źródło
Długość okresu leczenia	2,3 lata	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2011 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych [45] oraz badanie <i>Ruggieri</i> 2003 [46]
Roczna częstość rzutówu chorych leczonych fingolimodem*	0,28	Badanie <i>FREEDOMS</i> 2010 [19]
Roczna częstość rzutówu chorych niestosujących DMT*	0,53	Badanie <i>FREEDOMS</i> 2010 [19]
Roczna częstość rzutówu chorych stosujących interferon beta-1a*	0,53	Badanie <i>TRANSFORMS</i> 2010 [7]
Zmiana stanu chorego ocenianego w skali EDSS po roku leczenia fingolimodem względem wartości podstawowej (przed zastosowaniem leczenia)	0,00; -0,06	Badanie <i>FREEDOMS</i> 2010 [19] Badanie <i>TRANSFORMS</i> 2010 [7]
Zmiana stanu chorego niestosującego DMT ocenianego w skali EDSS po roku względem wartości podstawowej (w chwili rozpoczęcia obserwacji)	0,07	Badanie <i>FREEDOMS</i> 2010 [19]
Zmiana stanu chorego ocenianego w skali EDSS po roku leczenia interferonem beta-1a względem wartości podstawowej (przed zastosowaniem leczenia)	0,01	Badanie <i>TRANSFORMS</i> 2010 [7]
Początkowy (przed zastosowaniem leczenia) stan zdrowia chorych oceniany według skali EDSS	2,3 punktów	Badanie <i>TRANSFORMS</i> 2010 [7] i badanie <i>FREEDOMS</i> 2010 [19]
Dawka dobowe fingolimodu	0,5 mg	<i>Analiza problemu decyzyjnego</i> [23]
Jednostkowy koszty fingolimodu (cena hurtowa brutto za opakowanie)		Dane od podmiotu odpowiedzialnego

Parametr	Wartość	Źródło
Czas trwania rzutu choroby	28 dni	Kobelt 2003 [20]
Odsetek pacjentów hospitalizowanych w trakcie rzutu choroby	58%	Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce wykonana przez AD TM [2]
Odsetek pacjentów leczonych ambulatoryjnie w trakcie rzutu choroby	42%	Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce wykonana przez AD TM [2]
Bezpośredni koszt leczenia rzutu choroby w szpitalu	28 dni hospitalizacji * koszt jednostkowy hospitalizacji 459 PLN = 12 852 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 10/2012/DGL [53]
Bezpośredni koszt leczenia rzutu choroby ambulatoryjnie z perspektywy poszerzonej płatnika	Koszt farmakoterapii oraz wizyty w poradni ambulatoryjnej 637 PLN	Członkowska [9], Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r [30], Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 10/2012/DGL [53]
Bezpośredni koszt leczenia rzutu choroby ambulatoryjnie z perspektywy płatnika publicznego	Koszt farmakoterapii oraz wizyty w poradni ambulatoryjnej 141 PLN	(jak wyżej)
Bezpośredni koszt leczenia objawowego z perspektywy poszerzonej płatnika	W zależności od stanu chorego określanego za pomocą skali EDSS, koszt wyrażony wzorem: $12\,079 + 760 \cdot \text{EDSS}$	Opracowano na podstawie Chlewska 2005 [32] oraz Analizy kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce wykonanej przez AD TM [2]
Bezpośredni koszt leczenia objawowego z perspektywy płatnika publicznego	W zależności od stanu chorego określanego za pomocą skali EDSS, koszt wyrażony wzorem: $3\,912 + 199 \cdot \text{EDSS}$	Opracowano na podstawie Chlewska 2005 [32] oraz Analizy kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce wykonanej przez AD TM [2]

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty pośrednie	W zależności od stanu chorego określanego za pomocą skali EDSS, koszt wyrażony wzorem: $19\,266 + 2\,163^{\circ} \text{EDSS}$	Opracowano na podstawie <i>Orłowska 2005</i> [32]
Jakość życia chorych w przypadku pogorszenia stanu choroby określanego za pomocą skali EDSS	W zależności od stanu chorego określanego za pomocą skali EDSS, jakość życia chorych wyrażona wzorem: $1,015 - 0,115^{\circ} \text{EDSS}$	Opracowano na podstawie <i>Orłowska 2007</i> [33]
Jakość życia chorych i opiekunów w przypadku pogorszenia stanu choroby określanego za pomocą skali EDSS	W zależności od stanu chorego określanego za pomocą skali EDSS, jakość życia chorych wyrażona wzorem: $1,062 - 0,133^{\circ} \text{EDSS}$	Opracowano na podstawie <i>Orłowska 2007</i> oraz <i>Gani 2008</i> [13, 33]
Obniżenie jakości życia chorych w rzucie choroby (w stosunku do wielkości przed rzutem)	-0,468	<i>Parkin 1998</i> [36]
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	Wytyczne ADTM [1]
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,5%	Wytyczne ADTM [1]

\*Wyniki dotyczą łącznej populacji chorych wcześniej leczonych.  
Źródło: opracowanie własne

## 13. Wyniki

### 13.1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono odrębnie dla perspektywy poszerzonej płatnika (przy czym wyszczególniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego) i perspektywy społecznej.



### 13.1.1. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego

Efekt zdrowotnym brany pod uwagę w analizie kosztów-użyteczności są lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY). Wyniki z perspektywy płatnika dla tak określonego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

**Tabela 25.**

**Lata życia chorych na SM skorygowane o jakość określone w zależności od zastosowanej terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (zarówno poszerzonej i publicznego)**

Terapia	QALY
Fingolimod	12,34
Interferon beta-1a	12,27
Brak DMT	12,05

Źródło: opracowanie własne

Kategorie uwzględnianych kosztów oraz metodyka ich wyznaczenia zostały przedstawione w rozdziale 10. Wartości kosztów inkrementalnych dla poszczególnych opcji terapeutycznych prezentują poniższe tabele (

Tabela 26, Tabela 27).

**Tabela 26.**

**Koszty inkrementalne w przypadku stosowania u chorych na SM fingolimodu zamiast braku DMT w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego**

Porównanie	Koszt inkrementalny
Fingolimod vs interferon beta-1a	
Fingolimod vs brak DMT	

Zródło: opracowanie własne

Biorąc pod uwagę wyłącznie perspektywę płatnika publicznego koszty inkrementalne dla fingolimodu względem interferonu beta-1a były równe , zaś w przypadku porównania fingolimodu z brakiem DMT mają one wartość .

**Tabela 27.**

**Koszty inkrementalne w przypadku stosowania u chorych na SM fingolimodu zamiast braku DMT w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego**

Porównanie	Koszt inkrementalny
Fingolimod vs interferon beta-1a	
Fingolimod vs brak DMT	

Zródło: opracowanie własne

Biorąc pod uwagę wyłącznie perspektywę płatnika publicznego koszty inkrementalne dla fingolimodu względem interferonu beta-1a były równe , zaś w przypadku porównania fingolimodu z brakiem DMT mają one wartość .

Na podstawie wyznaczonych inkrementalnych wartości efektów zdrowotnych oraz kosztów, wyznaczono wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównań fingolimodu z interferonem beta-1a oraz brakiem leczenia

modyfikującego przebieg choroby z perspektywy poszerzonej płatnika. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 28.**  
**Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT z perspektywy płatnika publicznego**

Porównanie	Koszt Inkrementalny [PLN]	QALY inkrementalne	Wartość ICUR [PLN/QALY]
Fingolimod vs interferon beta-1a	██████████	0,40	██████████
Fingolimod vs brak DMT	██████████	0,29	██████████

Zródło: opracowanie własne

Zastosowanie u chorych fingolimodu wpływa korzystnie na poprawę jakości życia chorych (chorzy zyskują 0,40 i 0,29 roku życia w pełnym zdrowiu względem odpowiednio interferonu beta-1a oraz braku DMT). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania fingolimodu zamiast interferonu beta-1a wynosi ok. ██████████, natomiast koszt za zyskany rok życia skorygowany o jakość w przypadku zastąpienia fingolimodem braku DMT wynosi ok. ██████████. Z perspektywy poszerzonej płatnika wartość współczynników kształtują się następująco: ██████████ za QALY dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a oraz ██████████ za QALY w przypadku porównania fingolimodu z brakiem DMT. Prezentuje to poniższa tabela.

**Tabela 29.**  
**Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT z perspektywy poszerzonej płatnika**

Porównanie	Koszt Inkrementalny [PLN]	QALY inkrementalne	Wartość ICUR [PLN/QALY]
Fingolimod vs interferon beta-1a	██████████	0,40	██████████
Fingolimod vs brak DMT	██████████	0,29	██████████

Źródło: opracowanie własne

W poniższych tabelach przedstawiono również wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej płatnika,

**Tabela 30.**

**Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT z perspektywy płatnika publicznego**

Porównanie	Koszt Inkrementalny [PLN]	QALY inkrementalne	Wartość ICUR [PLN/QALY]
Fingolimod vs interferon beta-1a	█	0,40	█
Fingolimod vs brak DMT	█	0,29	█

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 31.**

**Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego**

Porównanie	Koszt Inkrementalny [PLN]	QALY inkrementalne	Wartość ICUR [PLN/QALY]
Fingolimod vs interferon beta-1a	█	0,396	█
Fingolimod vs brak DMT	█	0,290	█

Źródło: opracowanie własne

### 13.1.2. Wyniki z perspektywy społecznej

W analizie określono również z perspektywy społecznej koszty i wyniki zdrowotne (QALY) wynikające z leczenia chorych na SM fingolimodem, interferonem beta-1a i terapii bez wykorzystania leków modyfikujących przebieg choroby. Liczbę lat życia skorygowanych o jakość u chorych leczonych fingolimodem, interferonem beta-1a i niestosujących DMT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**

**Lata życia chorych na SM skorygowane o jakość określone w zależności od zastosowanej terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej**

Terapia	QALY
Fingolimod	12,41
Interferon beta-1a	12,35
Brak DMT	12,08

Źródło: opracowanie własne

Kategorie uwzględnianych kosztów oraz metodyka ich wyznaczenia zostały przedstawione w rozdziale 10. Wartości kosztów inkrementalnych dla poszczególnych opcji terapeutycznych prezentują poniższe tabele (Tabela 33, Tabela 34).

**Tabela 33.**

**Koszty inkrementalne w przypadku stosowania u chorych na SM fingolimodu zamiast interferonu beta-1a oraz braku DMT w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej**

Porównanie	Koszt inkrementalny
Fingolimod vs interferon beta-1a	██████████
Fingolimod vs Brak DMT	██████████

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 34.**

**Koszty inkrementalne w przypadku stosowania u chorych na SM fingolimodu zamiast interferonu beta-1a oraz braku DMT w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej**

Porównanie	Koszt inkrementalny
Fingolimod vs interferon beta-1a	██████████
Fingolimod vs Brak DMT	██████████

Źródło: opracowanie własne



Na podstawie wyznaczonych inkrementalnych wartości efektów zdrowotnych oraz kosztów, wyznaczono wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównań fingolimodu z interferonem beta-1a i brakiem DMT z perspektywy społecznej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35.**

**Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a oraz brakiem DMT z perspektywy społecznej** [REDACTED]

Porównanie	Koszt Inkrementalny [PLN]	QALY inkrementalne	Wartość ICUR [PLN/QALY]
Fingolimod vs interferon beta-1a	[REDACTED]	0,46	[REDACTED]
Fingolimod vs Brak DMT	[REDACTED]	0,33	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Zastosowanie u chorych fingolimodu wpływa korzystnie na poprawę jakości życia chorych (chorzy zyskują 0,46 i 0,33 roku życia w pełnym zdrowiu względem odpowiednio interferonu beta-1a i braku DMT). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania fingolimodu zamiast braku terapii modyfikującej przebieg choroby z perspektywy społecznej wynosi około [REDACTED]. Natomiast w porównaniu do interferonu beta-1a, z perspektywy społecznej wartość współczynnika ICUR jest równa około [REDACTED] za QALY.

W poniższej tabeli przedstawiono również wyniki analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]

**Tabela 36.**  
**Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a oraz brakiem DMT z perspektywy społecznej**

Porównanie	Koszt Inkrementalny [PLN]	QALY inkrementalne	Wartość ICUR [PLN/QALY]
Fingolimod vs Brak DMT	█	0,46	█
Fingolimod vs interferon beta-1a	█	0,33	█

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w załączniku (21.4) przedstawiono podstawowe wyniki dotyczące analizy dla podgrup chorych. Zestawienia te różnią się nieistotnie od analizy podstawowej i z tego powodu nie wykonano dla nich dodatkowej analizy.

## 13.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W analizie ekonomicznej przeprowadzono również analizę kosztów-konsekwencji. Poniżej przedstawiono wartości kosztów oraz korzyści zdrowotnych, które są generowane w ramach tych kosztów.

**Tabela 37.**  
**Lista różniących kosztów i konsekwencji wynikających z leczenia chorych na SM w Polsce fingolimodem oraz chorych niestosujących terapii modyfikujących przebieg choroby**

Terapia	Koszty w horyzoncie czasu				Efekty zdrowotne	
	Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
	Koszt leku	Koszt leczenia rzutów choroby	Koszt leczenia objawowego			
Fingolimod	█	4 857	167 529	53 472	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Brak DMT	-	9 194	168 925	54 195	12,046	12,079

Terapia	Koszty w horyzoncie czasu				Efekty zdrowotne	
Interferon beta-1a	86 218	9 541	169 469	54 474	12,274	12,345

Zródło: opracowanie własne

**Tabela 38.**

**Lista różniących kosztów i konsekwencji wynikających z leczenia chorych na SM w Polsce fingolimodem oraz chorych niestosujących terapii modyfikujących przebieg choroby**

Terapia	Koszty w horyzoncie czasu				Efekty zdrowotne	
	Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
	Koszt leku	Koszt leczenia rzutów choroby	Koszt leczenia objawowego			
Fingolimod		4 857	167 529	53 472	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Brak DMT	-	9 194	168 925	54 195	12,045	12,079
Interferon beta-1a	86 218	9 541	169 462	54 474	12,274	12,345

Zródło: opracowanie własne

## 14. Analiza wrażliwości

W celu oceny konsekwencji niepewności związanej z szacowaniem parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości jedno- i wielokierunkową. Przedstawiono również analizę wrażliwości dla stóp dyskontowych. Obliczony w perspektywie płatnika publicznego ICUR różni się o mniej niż 2% od wielkości ICUR obliczonej w perspektywie poszerzonej płatnika ( ). Na wielkości współczynników największy wpływ mają dokładnie te same parametry. Z tego względu w analizie wrażliwości zaprezentowano jedynie wyniki dla ICUR w perspektywie płatnika publicznego.

### 14.1. Analiza wrażliwości dla stóp dyskontowych

W analizie podstawowej konieczne było dyskontowanie wyznaczonych kosztów i wyników zdrowotnych. Przyjęto wówczas stopę dyskontową równą 5% dla kosztów

i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], w analizie ekonomicznej przeprowadzić należy również analizę wrażliwości dla stóp dyskontowych wynoszących:

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

Wartości współczynnika ICUR dla wskazanych stóp dyskontowych przedstawiono w poniższej tabeli. Prezentowane wielkości ICUR ██████████

**Tabela 39.**  
**Wartość ICUR w zależności od zmiany stopy dyskontowej** ██████████

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a, perspektywa płatnika publicznego	ICUR dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a, perspektywa społeczna	ICUR dla porównania fingolimod vs brak DMT, perspektywa płatnika publicznego	ICUR dla porównania fingolimod vs brak DMT, perspektywa społeczna
Wartość ICUR z analizy podstawowej			████████	████████	████████	████████
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	5%	████████	████████	████████	████████
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	5%				
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	0%	████████	████████	████████	████████
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	0%				
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	0%	████████	████████	████████	████████
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	5%				

Źródło: opracowanie własne

Wyniki prezentowane w tabeli poniżej dotyczą wielkości ICUR

**Tabela 40.**  
**Wartość ICUR w zależności od zmiany stopy dyskontowej (bez RSS)**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a, perspektywa płatnika publicznego	ICUR dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a, perspektywa społeczna	ICUR dla porównania fingolimod vs brak DMT, perspektywa płatnika publicznego	ICUR dla porównania fingolimod vs brak DMT, perspektywa społeczna
Wartość ICUR z analizy podstawowej						
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	5%				
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	5%				
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	0%				
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	0%				
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	0%				
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	5%				

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na umiarkowaną wrażliwość wyników względem zmiany stóp dyskontowych. Dla obydwu porównań wzrost stopy dyskonta dla efektów zdrowotnych wpływa na spadek opłacalności leku badanego.

## 14.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Za parametry, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i w największym stopniu mogłyby rzutować na wyniki oszacowań uznano:

- przewidywaną długość życia chorych;
- długość okresu leczenia immunomodulującego;
- długość czasu trwania rzutu choroby;
- wyjściowy poziom wyniku w skali EDSS;
- wyniki skuteczności pod względem rocznej częstości rzutów (ARR);
- wyniki skuteczności pod względem średniej zmiany wyniku w skali EDSS;
- użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia;
- koszty leczenia rzutu choroby;
- zmianę kosztu leczenia objawowego przy jednostkowym wzroście wyniku w skali EDSS;
- zmianę kosztu pośredniego przy jednostkowym wzroście wyniku w skali EDSS.

Dla parametrów, które uznano za obciążone niepewnością oszacowania i mogące w największym stopniu wpływać na rezultaty analizy przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez parametry wartości ekstremalnych, a więc pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości przeprowadzonej dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a wykorzystano następujące wartości parametrów:

- **przewidywana długość życia chorych** – w analizie podstawowej uwzględniono przewidywaną długość życia chorych od momentu rozpoznania SM równą 24,2 lat. W analizie wrażliwości badano wpływ przyjęcia przez ten parametr wartości z dolnej i górnej granicy przedziału ufności dla podanej średniej, odpowiednio 21,8 i 26,7 lat;



- **długość okresu leczenia immunomodulującego** – w analizie podstawowej uwzględniono długość leczenia modyfikującego przebieg choroby uznaną za potencjalnie najczęściej występującą na podstawie struktury terapeutycznego programu zdrowotnego oraz badań klinicznych (2 lata). W analizie wrażliwości badano wpływ zmiany długości leczenia na 1 rok (minimalna długość leczenia fingolimodem w terapeutycznym programie zdrowotnym) oraz 4 lata (maksymalna długość terapii fingolimodem w terapeutycznym programie zdrowotnym);
- **długość czasu trwania rzutu choroby** – w analizie podstawowej przyjęto, że długość trwania rzutu wynosi 28 dni. Z kolei w analizie wrażliwości zbadano skrócenie czasu trwania rzutu o 10% (nie odnaleziono publikacji informujących o minimalnej długości trwania rzutu) oraz wydłużenie tego okresu do 3 miesięcy (na podstawie badania *Henriksson 2000* [16] określono, że jest to odpowiednim okresem dla pomiaru kosztów leczenia rzutu);
- **wyjściowy poziom wyniku w skali EDSS** – w analizie podstawowej wykorzystano wartość parametru określoną na podstawie badań *TRANSFORMS 2010* oraz *FREEDOMS 2010* (2,3 pkt w skali EDSS), natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla średniej (odpowiednio 2,3 oraz 2,4 pkt w skali EDSS);
- **wyniki skuteczności pod względem rocznej częstości rzutów (ARR)** – wartość parametru uwzględniona w analizie podstawowej została określona na podstawie badania *TRANSFORMS 2010* (0,26 w grupie chorych przyjmujących fingolimod oraz 0,53 w przypadku stosowania interferonu beta-1a), natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla średnich (odpowiednio 0,19 i 0,34 w przypadku terapii fingolimodem oraz 0,43 i 0,65 dla chorych otrzymujących interferon beta-1a);
- **wyniki skuteczności pod względem średniej zmiany wyniku w skali EDSS po roku terapii** – w analizie podstawowej wykorzystano wartość parametru określoną na podstawie badania *TRANSFORMS 2010* (zmiana wyniku w skali EDSS o -0,08 pkt dla chorych leczonych za pomocą fingolimodu oraz 0,01 w przypadku przyjmowania interferonu beta-1a), natomiast w analizie wrażliwości przyjęto dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla średniej

(zmiana wyniku w skali EDSS o odpowiednio -0,15 i -0,01 pkt w przypadku fingolimodu oraz odpowiednio -0,06 i 0,08 pkt w grupie placebo);

- **użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia** – w analizie podstawowej wykorzystano funkcję użyteczności zakładającą spadek użyteczności chorych 0,468 w przypadku wystąpienia rzutu choroby oraz spadku jakości życia o 0,115 (perspektywa płatnika) lub o 0,133 (perspektywa społeczna) w przypadku wzrostu wyniku w skali EDSS o 1 pkt. Analiza wrażliwości objęła zastąpienie podstawowej funkcji użyteczności przez funkcję opracowaną na podstawie badania *Kobeit 2008* [22]. W przypadku wystąpienia rzutu choroby następował spadek użyteczności o 0,09, natomiast w przypadku wystąpienia rzutu spadek jakości życia o 0,084 (perspektywa płatnika) lub o 0,098 (perspektywa społeczna), inna była również wielkość stałej. W analizie wrażliwości badano również wpływ zmiany podanych współczynników z analizy podstawowej o  $\pm 10\%$  na wynik ICUR. Badanie wykonano dodatkowo w celu pełniejszej weryfikacji wpływu tej zmiennej na wyniki analizy. Wynik analizy uznaje się za wrażliwy ze względu na dany parametr w momencie, gdy jego zmiana powoduje odchylenie wyniku o min 5%. W związku z tym zdecydowano, że wystarczającą zmianą kosztu pośredniego będzie wielkość dwukrotnie wyższa, czyli  $\pm 10\%$ . Powinna ona wykazać potencjalną wrażliwość wyniku ze względu na ten parametr.
- **koszty leczenia rzutu choroby** – koszt leczenia rzutu choroby wyznaczono w analizie podstawowej jako 7 721 PLN, natomiast w analizie wrażliwości badano wpływ zmiany podanej wartości o  $\pm 10\%$  na wynik analizy. Na etapie modelowania stwierdzono, że parametr ten nie powinien odgrywać znaczącej roli w kształtowaniu się końcowych wyników analizy. Zdecydowano się jednak dodatkowo zweryfikować wpływ tego parametru na wrażliwość wyników, ponieważ występuje niepewność w stosunku do jego wartości. Wynik analizy uznaje się za wrażliwy ze względu na dany parametr w momencie, gdy jego zmiana powoduje odchylenie wyniku o min 5%. W związku z tym zdecydowano, że wystarczającą zmianą kosztu leczenia rzutu choroby będzie wielkość dwukrotnie wyższa, czyli  $\pm 10\%$ . Powinna ona wykazać potencjalną wrażliwość wyniku ze względu na ten parametr.

- **zmianę kosztu leczenia objawowego przy jednostkowym wzroście wyniku w skali EDSS** – w analizie podstawowej wyznaczono funkcję kosztu leczenia objawowego zakładającą wzrost tego kosztu o 729 PLN w przypadku pogorszenia wyniku w skali EDSS o 1 pkt. W analizie wrażliwości badano wpływ zmiany podanego współczynnika o  $\pm 10\%$  na wynik analizy. Na etapie modelowania stwierdzono, że parametr ten nie powinien odgrywać znaczącej roli w kształtowaniu się końcowych wyników analizy. Zdecydowano się jednak dodatkowo zweryfikować wpływ tego parametru na wrażliwość wyników, ponieważ występuje niepewność w stosunku do jego wartości. Wynik analizy uznaje się za wrażliwy ze względu na dany parametr w momencie, gdy jego zmiana powoduje odchylenie wyniku o min 5%. W związku z tym zdecydowano, że wystarczającą zmianą kosztu leczenia objawowego będzie wielkość dwukrotnie wyższa, czyli  $\pm 10\%$ . Powinna ona wykazać potencjalną wrażliwość wyniku ze względu na ten parametr.
- **zmianę kosztu pośredniego przy jednostkowym wzroście wyniku w skali EDSS** – w analizie podstawowej wyznaczono funkcję kosztu pośredniego zakładającą wzrost tego kosztu o 2 074 PLN w przypadku pogorszenia wyniku w skali EDSS o 1 pkt. W analizie wrażliwości badano wpływ zmiany podanego współczynnika o  $\pm 10\%$  na wynik analizy. Na etapie modelowania stwierdzono, że parametr ten nie powinien odgrywać znaczącej roli w kształtowaniu się końcowych wyników analizy. Zdecydowano się jednak dodatkowo zweryfikować wpływ tego parametru na wrażliwość wyników, ponieważ występuje niepewność w stosunku do jego wartości. Wynik analizy uznaje się za wrażliwy ze względu na dany parametr w momencie, gdy jego zmiana powoduje odchylenie wyniku o min 5%. W związku z tym zdecydowano, że wystarczającą zmianą kosztu pośredniego będzie wielkość dwukrotnie wyższa, czyli  $\pm 10\%$ . Powinna ona wykazać potencjalną wrażliwość wyniku ze względu na ten parametr.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a z perspektywy płatnika oraz z perspektywy społecznej.

**Tabela 41.**
**Zmiana ICUR dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/QALY]	
Wartość ICUR z analizy podstawowej			■	■	
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	24,6	22,1	■	■	
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	24,6	27,0	■	■	
Długość leczenia [w latach]	2,3	1,0	■	■	
Długość leczenia [w latach]	2,3	3,0	■	■	
Długość leczenia [w latach]	2,3	4,0	■	■	
Czas trwania rzutu [dni]	28,0	25,2	■	■	
Czas trwania rzutu [dni]	28,0	84,0	■	■	
Wyjściowy EDSS	2,3	2,2	■	■	
Wyjściowy EDSS	2,3	2,4	■	■	
Roczna częstość rzutów (ARR)	Fingolimod	0,26	0,19	■	■
	Fingolimod	0,26	0,34	■	■
	Interferon beta-1a	0,53	0,43	■	■
	Interferon beta-1a	0,53	0,66	■	■
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po roku	Fingolimod	-0,08	-0,15	■	■
	Fingolimod	-0,08	-0,01	■	■
	Interferon beta-1a	0,01	-0,06	■	■
	Interferon beta-1a	0,01	0,06	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	■

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/QALY]
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,090	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,126	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,103	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,084*	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,469	-0,090	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,146	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,120	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,098	■	■
Koszt leczenia rzutu		7 869	7 082	■	■
Koszt leczenia rzutu		7 869	8 656	■	■
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt		199	179	■	■



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/QALY]
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt	199	219	■	■
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt	2 163	1 947	■	■
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt	2 163	2 380	■	■
Koszt leczenia rzutu	7660,50	6894,45	■	■
Koszt leczenia rzutu	7660,50	8426,54	■	■

\*Oprócz zmiany współczynnika kierunkowego funkcji użyteczności następuje również zmiana stałej (z 1,015 na 0,912 oraz z 1,062 na 0,939 w kolejno perspektywie płatnika i społecznej)

Źródło: opracowanie własne

Parametrami, które w największym stopniu wpływają na wyniki porównania fingolimodu względem interferonu są: oczekiwana długość życia chorych, długość leczenia, długość trwania rzutu, średnia zmiana wyniku EDSS po roku i zmiany użyteczności spowodowane zmianą oceny EDSS.

Przyjęcie w ramach analizy wrażliwości minimalnej oczekiwanej długości życia chorych (22,1 lat) powoduje pogorszenie efektywności kosztowej zastosowania fingolimodu o ok. 7-8%, podczas gdy wydłużenie tego czasu do 27 lat zmniejsza wartość współczynnika ICUR (zwiększając tym samym efektywność) o 6%.

Skrócenie długości leczenia do 1 roku, powoduje, że leczenie fingolimodem staje się mniej opłacalne kosztowo dla płatnika publicznego (wzrost ICUR o 6%). Wydłużenie okresu leczenia do 4 lat zwiększa efektywność kosztową fingolimodu. Leczenie fingolimodem stałoby się również bardziej opłacalne kosztowo gdyby średnia zmiana oceny EDSS u chorego w wyniku zastosowania fingolimodu spadła z -0,08 do -0,15, lub gdyby ocena ta dla leczenia interferonem wzrosła z poziomu 0,01 do 0,08. Przyjęcie średniej zmiany EDSS dla fingolimodu na poziomie -0,01 spowoduje zwiększenie wartości ICUR; podobny efekt będzie miało przyjęcie średniej zmiany oceny EDSS u chorego w wyniku zastosowania interferonu na poziomie -0,06.



Przyjęcie w ramach analizy wrażliwości wartości skrajnych odnośnie do wspomnianych parametrów może znacząco zmienić wartość parametru ICUR. Jednakże w żadnej sytuacji nie powoduje zmiany wnioskovania.

Pozostałe parametry mają znikomy wpływ na wynik analizy.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości przeprowadzonej dla porównania fingolimod vs brak DMT wykorzystano następujące wartości parametrów:

- **przewidywana długość życia chorych** – wartości użyte w analizie wrażliwości były analogiczne do wartości wykorzystanych w przypadku porównania fingolimod vs interferon beta-1 a;
- **długość okresu leczenia immunomodulującego** – wartości użyte w analizie wrażliwości były analogiczne do wartości wykorzystanych w przypadku porównania fingolimod vs interferon beta-1 a;
- **długość czasu trwania rzutu choroby** – wartości użyte w analizie wrażliwości były analogiczne do wartości wykorzystanych w przypadku porównania fingolimod vs interferon beta-1 a;
- **wyjściowy poziom wyniku w skali EDSS** – wartości użyte w analizie wrażliwości były analogiczne do wartości wykorzystanych w przypadku porównania fingolimod vs interferon beta-1 a;
- **wyniki skuteczności pod względem rocznej częstości rzutów (ARR)** – wartość parametru uwzględniona w analizie podstawowej została określona na podstawie badania *FREEDOMS 2010* (0,28 w grupie chorych przyjmujących fingolimod oraz 0,53 w przypadku braku DMT), natomiast w analizie wrażliwości wykorzystano dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla średniej (odpowiednio 0,21 i 0,35 w przypadku terapii fingolimodem oraz 0,42 i 0,64 dla chorych nie otrzymujących DMT);
- **wyniki skuteczności pod względem średniej zmiany wyniku w skali EDSS po 2 latach** – w analizie podstawowej wykorzystano wartość parametru określoną na podstawie badania *FREEDOMS 2010* (zmiana wyniku w skali EDSS o 0,0 pkt dla chorych leczonych za pomocą fingolimodu oraz 0,13 w przypadku braku DMT), natomiast w analizie wrażliwości przyjęto dolną i

górną granicę 95% przedziału ufności dla średniej (zmiana wyniku w skali EDSS o odpowiednio -0,08 i 0,08 pkt w przypadku fingolimodu oraz odpowiednio 0,04 i 0,22 pkt dla braku DMT);

- **użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia** – wartości użyte w analizie wrażliwości były analogiczne do wartości wykorzystanych w przypadku porównania fingolimod vs interferon beta-1 a;
- **koszty leczenia rzutu choroby** – wartości użyte w analizie wrażliwości były analogiczne do wartości wykorzystanych w przypadku porównania fingolimod vs interferon beta-1 a;
- **zmianę kosztu leczenia objawowego przy jednostkowym wzroście wyniku w skali EDSS** – wartości użyte w analizie wrażliwości były analogiczne do wartości wykorzystanych w przypadku porównania fingolimod vs interferon beta-1 a;
- **zmianę kosztu pośredniego przy jednostkowym wzroście wyniku w skali EDSS** – wartości użyte w analizie wrażliwości były analogiczne do wartości wykorzystanych w przypadku porównania fingolimod vs interferon beta-1 a.

Poniżej (Tabela 42.) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania fingolimodu vs brak DMT z perspektywy płatnika oraz z perspektywy społecznej.

**Tabela 42.**

**Zmiana ICUR dla porównania fingolimod vs brak DMT z perspektywy płatnika w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/ QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/ QALY]
Wartość ICUR z analizy podstawowej			■	■
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	24,6	22,1	■	■
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	24,6	27,0	■	■
Długość leczenia [w latach]	2,3	1,0	■	■
Długość leczenia [w latach]	2,3	3,0	■	■

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/ QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/ QALY]
Długość leczenia [w latach]		2,3	4,0	■	■
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	25,2	■	■
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	84,0	■	■
Wyjściowy EDSS		2,3	2,2	■	■
Wyjściowy EDSS		2,3	2,4	■	■
Roczna częstość rzutów (ARR)	Fingolimod	0,28	0,21	■	■
	Fingolimod	0,28	0,35	■	■
	Brak DMT	0,53	0,42	■	■
	Brak DMT	0,53	0,64	■	■
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 2 latach	Fingolimod	0,00	-0,08	■	■
	Fingolimod	0,00	0,08	■	■
	Brak DMT	0,13	0,04	■	■
	Brak DMT	0,13	0,22	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,090	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,126	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,103	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,084*	■	■
Zmiana użyteczności	Wystąpienie rzutu	-0,468	-0,515	■	■

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/ QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/ QALY]
- perspektywa społeczna	choroby				
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,090	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,146	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,120	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,098*	■	■
	Koszt leczenia rzutu	7 869	7 082	■	■
	Koszt leczenia rzutu	7 869	8 656	■	■
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt	199	179	■	■	
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt	199	219	■	■	
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt	2 163	1 947	■	■	
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt	2 163	2 380	■	■	
Koszt leczenia rzutu	7660,50	6894,45	■	■	
Koszt leczenia rzutu	7660,50	8426,54	■	■	

\*Oprócz zmiany współczynnika kierunkowego funkcji użyteczności następuje również zmiana stałej (z 1,015 na 0,912 oraz z 1,062 na 0,939 w kolejno perspektywie płatnika i społecznej)

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT wskazują, że największy wpływ na ICUR mają te same parametry, które w przypadku

porównania z interferonem: oczekiwana długość życia chorych, długość leczenia, długość trwania rzutu i wyniki skuteczności mierzone w zmianie w skali EDSS. Jednakże żadna z przyjętych zmian wartości parametrów podstawowych nie powoduje zmiany wnioskowania.

Pozostałe parametry pozostają bez istotnego wpływu na wynik analizy.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości [redacted] [redacted]. Wnioskowanie i interpretacja analogiczna [redacted] [redacted]

**Tabela 43.**  
**Zmiana ICUR dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [redacted]**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/ QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/ QALY]
Wartość ICUR z analizy podstawowej			[redacted]	[redacted]
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	24,6	22,1	[redacted]	[redacted]
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	24,6	27,0	[redacted]	[redacted]
Długość leczenia [w latach]	2,3	1,0	[redacted]	[redacted]
Długość leczenia [w latach]	2,3	3,0	[redacted]	[redacted]
Długość leczenia [w latach]	2,3	4,0	[redacted]	[redacted]
Czas trwania rzutu [dni]	28,0	25,2	[redacted]	[redacted]
Czas trwania rzutu [dni]	28,0	84,0	[redacted]	[redacted]
Wyjściowy EDSS	2,3	2,2	[redacted]	[redacted]
Wyjściowy EDSS	2,3	2,4	[redacted]	[redacted]
Roczna częstość rzutów (ARR)	Fingolimod	0,26	0,19	[redacted]
	Fingolimod	0,26	0,34	[redacted]
	Interferon beta-1a	0,53	0,43	[redacted]
	Interferon beta-1a	0,53	0,66	[redacted]

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/QALY]
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po roku	Fingolimod	-0,08	-0,15	■	■
	Fingolimod	-0,08	-0,01	■	■
	Interferon beta-1a	0,01	-0,06	■	■
	Interferon beta-1a	0,01	0,08	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,090	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,126	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,103	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,084*	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,469	-0,090	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,146	■	■



Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/ QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/ QALY]
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,120	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,098	■	■
	Koszt leczenia rzutu	7 869	7 082	■	■
	Koszt leczenia rzutu	7 869	8 656	■	■
	Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt	199	179	■	■
	Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt	199	219	■	■
	Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt	2 163	1 947	■	■
	Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt	2 163	2 380	■	■
	Koszt leczenia rzutu	7660,50	6894,45	■	■
	Koszt leczenia rzutu	7660,50	8426,54	■	■

\*Oprócz zmiany współczynnika kierunkowego funkcji użyteczności następuje również zmiana stałej (z 1,015 na 0,912 oraz z 1,062 na 0,939 w kolejno perspektywie płatnika i społecznej)

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 44.**

**Zmiana ICUR dla porównania fingolimod vs brak DMT z perspektywy płatnika w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/ QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/ QALY]
Wartość ICUR z analizy podstawowej			■	■
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	24,6	22,1	■	■
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	24,6	27,0	■	■

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/ QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/ QALY]
Długość leczenia [w latach]		2,3	1,0	■	■
Długość leczenia [w latach]		2,3	3,0	■	■
Długość leczenia [w latach]		2,3	4,0	■	■
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	25,2	■	■
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	84,0	■	■
Wyjściowy EDSS		2,3	2,2	■	■
Wyjściowy EDSS		2,3	2,4	■	■
Roczna częstość rzutów (ARR)	Fingolimod	0,28	0,21	■	■
	Fingolimod	0,28	0,35	■	■
	Brak DMT	0,53	0,42	■	■
	Brak DMT	0,53	0,64	■	■
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 2 latach	Fingolimod	0,00	-0,08	■	■
	Fingolimod	0,00	0,08	■	■
	Brak DMT	0,13	0,04	■	■
	Brak DMT	0,13	0,22	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,090	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa płatnika	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,126	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,103	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,084*	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,084*	■	■

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR (perspektywa płatnika publicznego) [PLN/ QALY]	ICUR (perspektywa społeczna) [PLN/ QALY]
	1 pkt				
Zmiana użyteczności – perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,090	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,146	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,120	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,098*	■	■
Koszt leczenia rzutu		7 869	7 082	■	■
Koszt leczenia rzutu		7 869	8 656	■	■
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt		199	179	■	■
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt		199	219	■	■
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt		2 163	1 947	■	■
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt		2 163	2 380	■	■
Koszt leczenia rzutu		7660,50	6894,45	■	■
Koszt leczenia rzutu		7660,50	8426,54	■	■

\*Oprócz zmiany współczynnika kierunkowego funkcji użyteczności następuje również zmiana stałej (z 1,015 na 0,912 oraz z 1,062 na 0,939 w kolejno perspektywie płatnika i społecznej)

Źródło: opracowanie własne

### 14.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry mające największy wpływ na zmianę wartości współczynników ICUR, do których zaliczono:

- przewidywaną długość życia chorych;
- długość okresu leczenia immunomodulującego;
- długość czasu trwania rzutu choroby;
- wyniki skuteczności pod względem rocznej częstości rzutów (ARR);
- wyniki skuteczności pod względem średniej zmiany wyniku w skali EDSS;
- użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia.

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe. Odchylenia standardowe dla zmiennych: skuteczność pod względem rocznej częstości rzutów (ARR) oraz skuteczność pod względem średniej zmiany wyniku w skali EDSS wyznaczono na podstawie informacji dostępnych w badaniach *TRANSFORMS 2010* i *FREEDOMS 2010*. Natomiast odchylenie standardowe dla przewidywanej długości życia chorych, długości czasu leczenia immunomodulującego oraz użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia obliczono w oparciu o zidentyfikowane wcześniej wartości skrajne tych parametrów. Jedynie dla czasu trwania rzutu wykorzystano rozkład trójkątny, w którym uwzględniono zakres zmienności określony na podstawie licznych źródeł danych.

**Tabela 45.**  
**Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości**

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	Normalny	Średnia = 24,6, SE = 1,25

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu	
Długość leczenia [w latach]	Normalny	Średnia = 2,3 SE = 0,77	
Czas trwania rzutu [dni]	Trójkątny	Średnia = 28, Min = 25,2, Max = 84	
Wyjściowy EDSS	Normalny	Średnia = 2,3, SE = 0,04	
ARR (annualized relapse rate), na podstawie TRANSFORMS 2010	Fingolimod	Normalny	Średnia = 0,28, SE = 0,04
	Interferon beta-1a	Normalny	Średnia = 0,53, SE = 0,06
Średnia zmiana EDSS, na podstawie TRANSFORMS 2010	Fingolimod	Normalny	Średnia = -0,08, SE = 0,04
	Interferon beta-1a	Normalny	Średnia = 0,01, SE = 0,04
ARR (annualized relapse rate), na podstawie FREEDOMS 2010	Fingolimod	Normalny	Średnia = 0,28, SE = 0,04
	Brak DMT	Normalny	Średnia = 0,53, SE = 0,06
Średnia zmiana EDSS, na podstawie FREEDOMS 2010	Fingolimod	Normalny	Średnia = 0,00, SE = 0,04
	Brak DMT	Normalny	Średnia = 0,13, SE = 0,05
Zmiana użyteczności – perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	Normalny	Średnia = -0,468, SE = 0,024
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	Normalny	Średnia = -0,115, SE = 0,006
Zmiana użyteczności – perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	Normalny	Średnia = -0,468, SE = 0,024
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	Normalny	Średnia = -0,133, SE = 0,007

Źródło: opracowanie własne

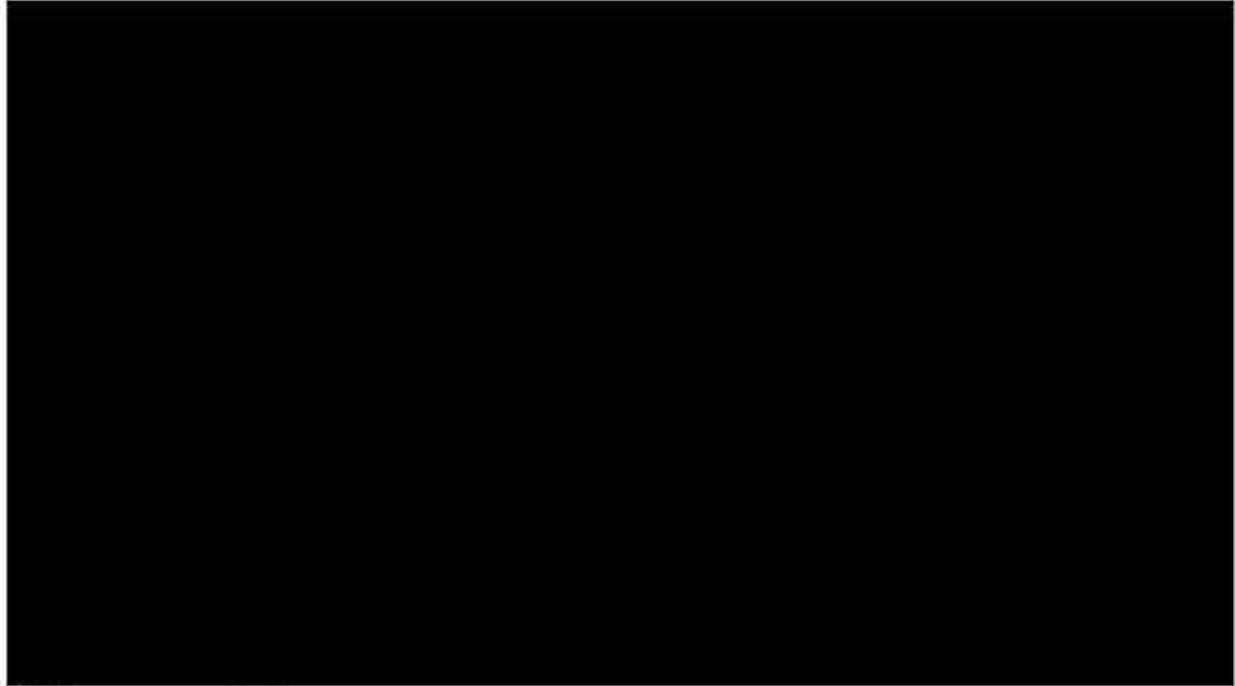
Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel), a wyniki analizy kosztów-

użyteczności przedstawiono graficznie w układzie współrzędnych. Wyznaczono również krzywą obrazującą próg opłacalności.

Poniżej przedstawiono wykresy dotyczące porównania fingolimodu względem interferonu, zarówno w perspektywie społecznej jak i płatnika publicznego.

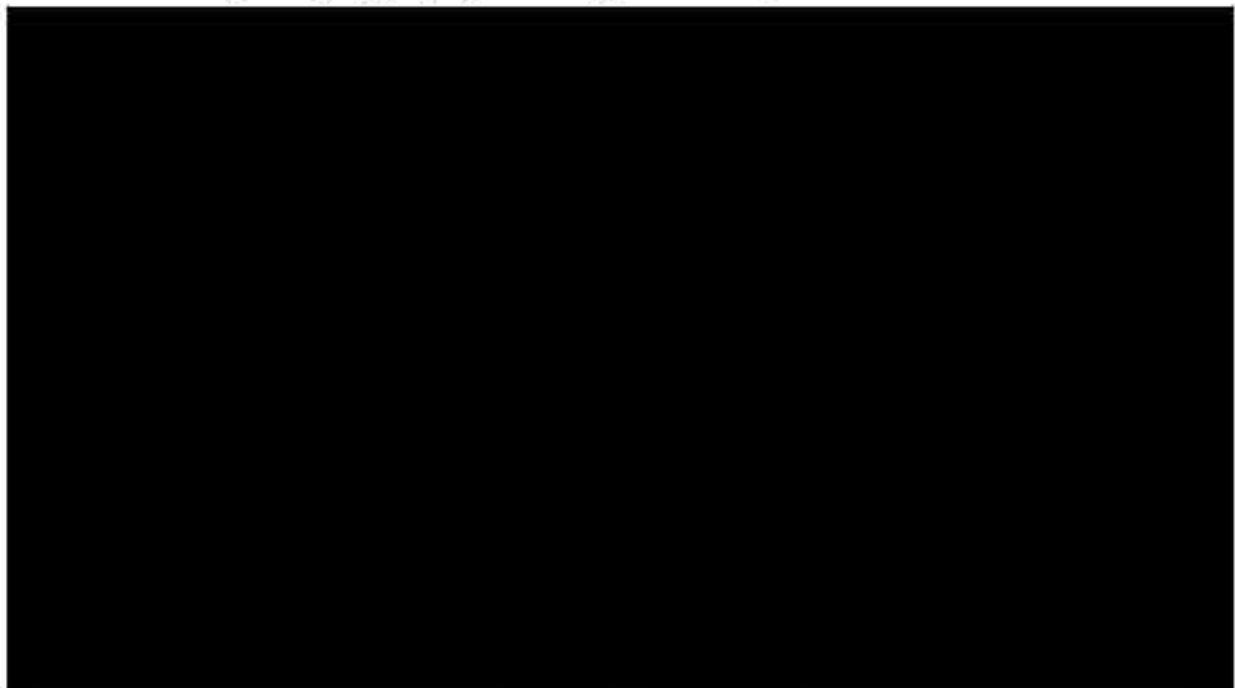


**Rysunek 5.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu dla perspektywy społecznej** [REDACTED]



Źródło: opracowanie własne

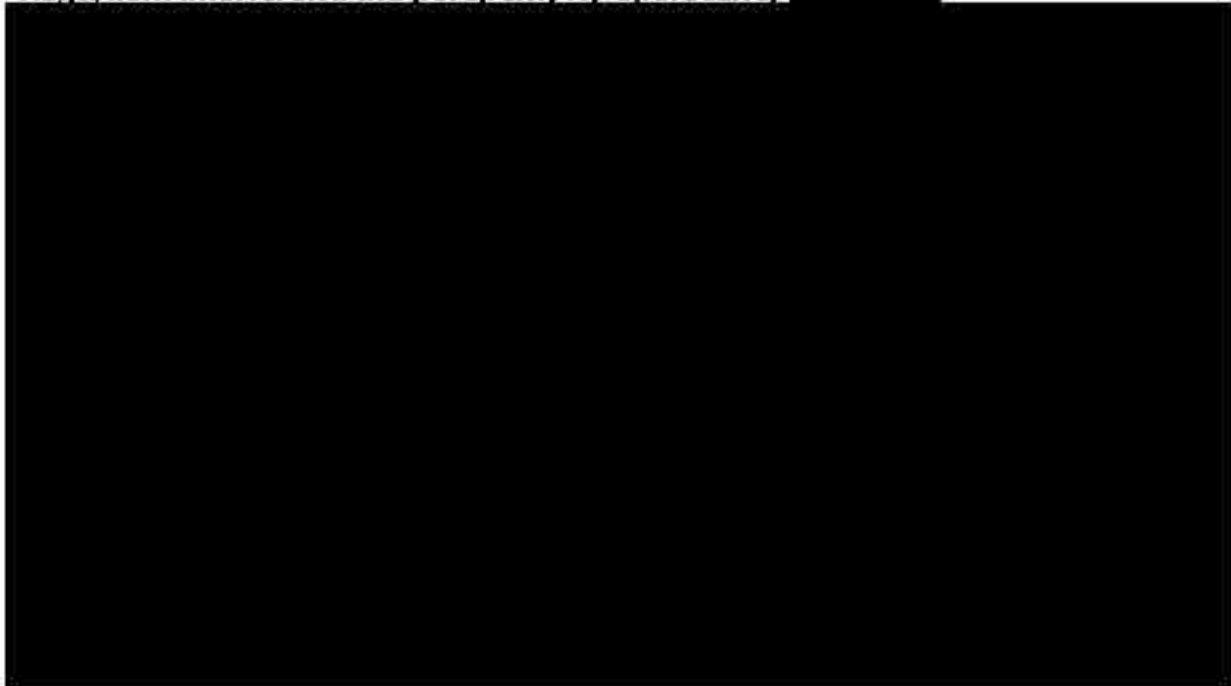
**Rysunek 6.**  
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu dla perspektywy społecznej** [REDACTED]



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 7.****Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem interferonu dla perspektywy społecznej**

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 8.****Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem interferonu dla perspektywy społecznej**

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 9.**

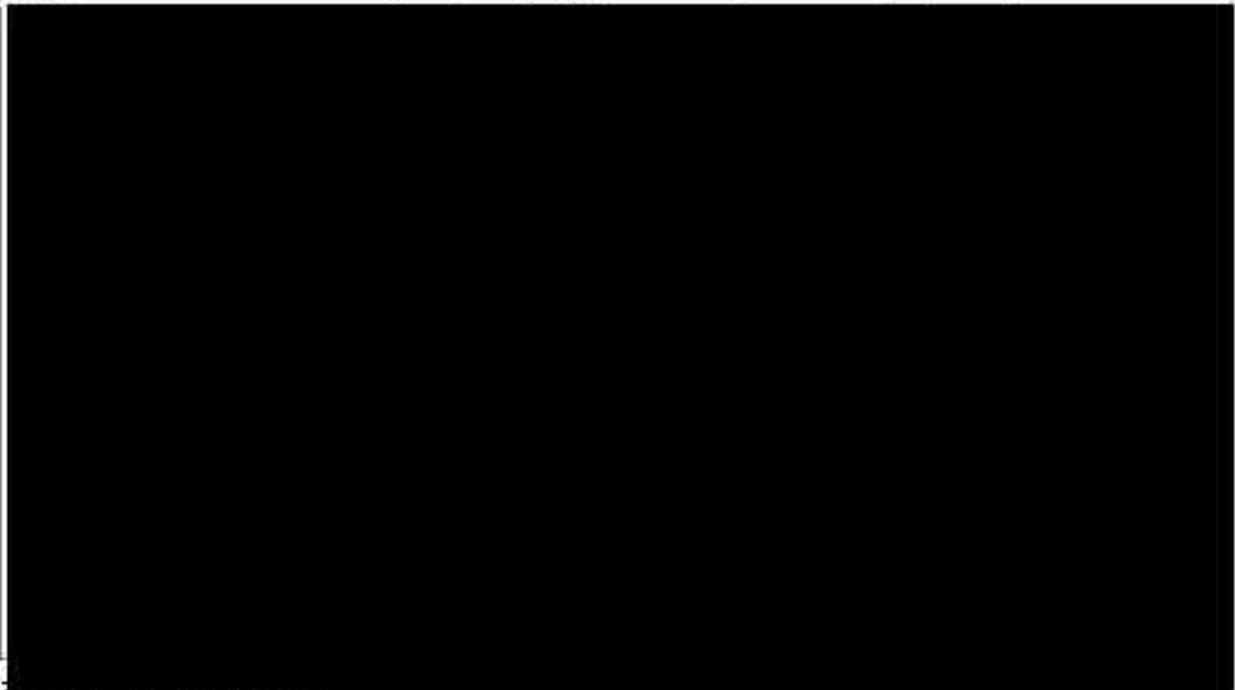
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu dla perspektywy płatnika publicznego**

**Rysunek 10.**

**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu dla perspektywy płatnika publicznego**



Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 11.****Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem interferonu dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]**

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 12.****Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem interferonu dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]**

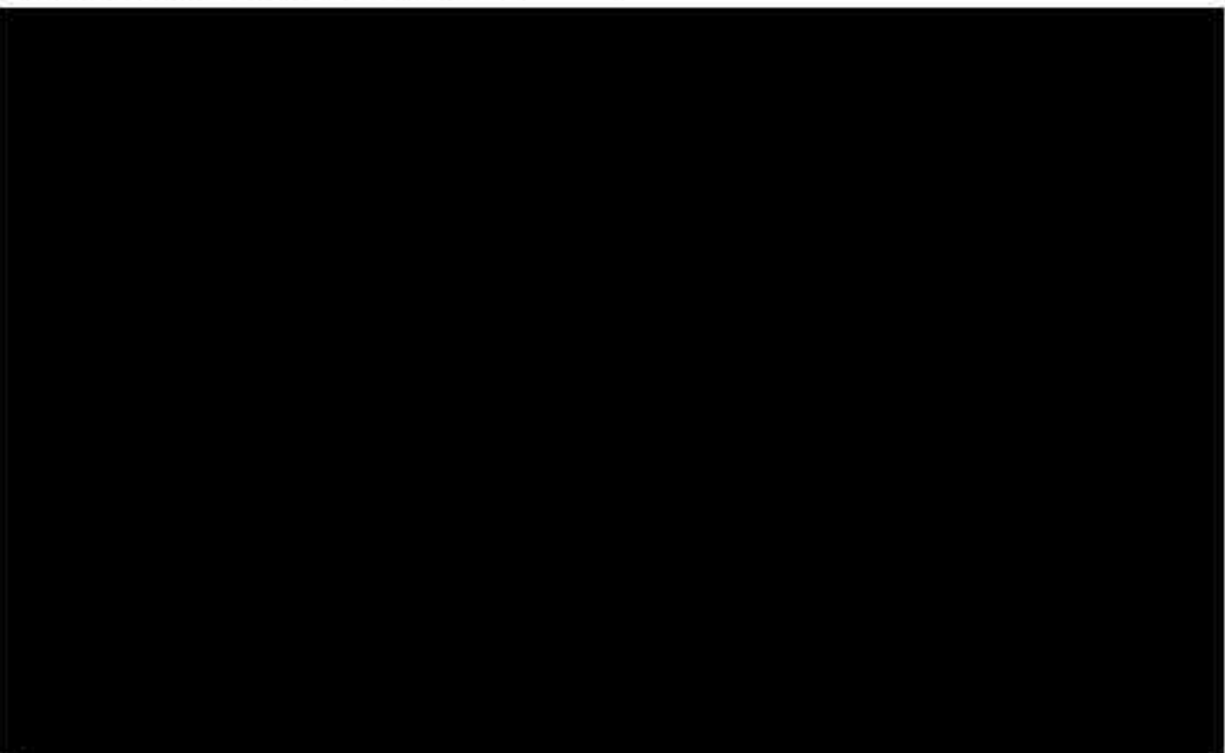
Źródło: opracowanie własne

Na powyższych rysunkach można zaobserwować jakie jest prawdopodobieństwo zajęcia sytuacji, w której fingolimod okaże się efektywny kosztowo względem interferonu w zależności od wysokości przyjętego progu opłacalności (Rysunek 5, Rysunek 6, Rysunek 9, Rysunek 10). Dodatkowo rysunki (Rysunek 7, Rysunek 8, Rysunek 11, Rysunek 12) przedstawiają możliwy rozkład inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych. Na rysunkach zaznaczono krzywą, która obrazuje określony w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [50]) próg opłacalności w Polsce został zdefiniowany jako 3 x PKB per capita. Tak określona wartość progu opłacalności w Polsce wynosi na dzień przeprowadzania analizy 99 543 PLN [14]. Wszystkie punkty leżące na prawo i w dół od tej krzywej oznaczają sytuację, w której fingolimod jest opłacalny.

Poniżej przedstawiono adekwatne wykresy dla porównania interferonu względem braku DMT.

### **Rysunek 13.**

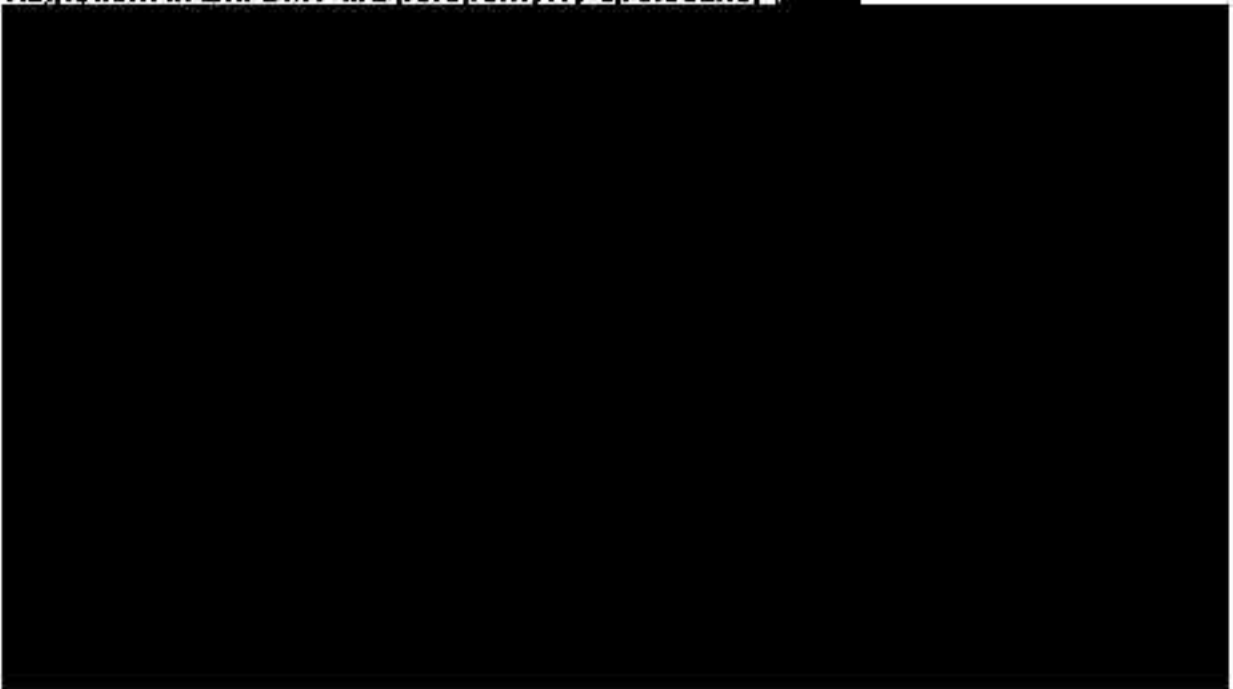
**Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy społecznej** [REDACTED]



Źródło: opracowanie własne

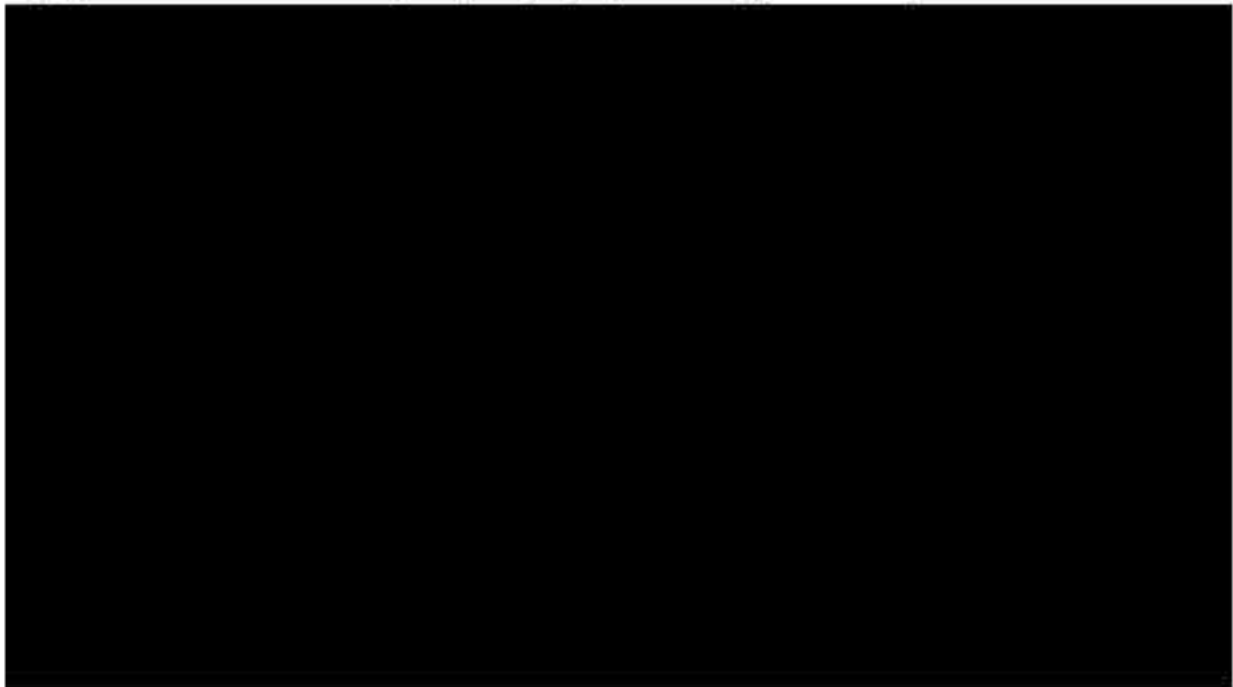
**Rysunek 14.****Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy społecznej [REDACTED]**

Źródło: opracowanie własne

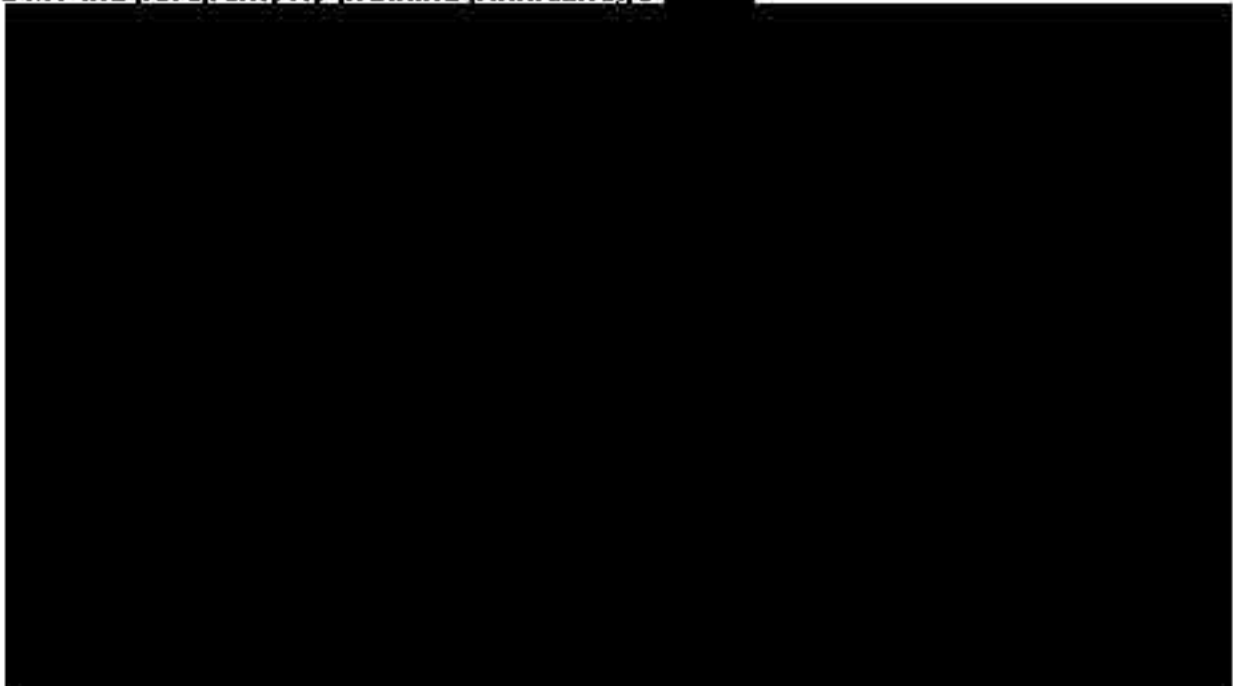
**Rysunek 15.****Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy społecznej [REDACTED]**

Źródło: opracowanie własne

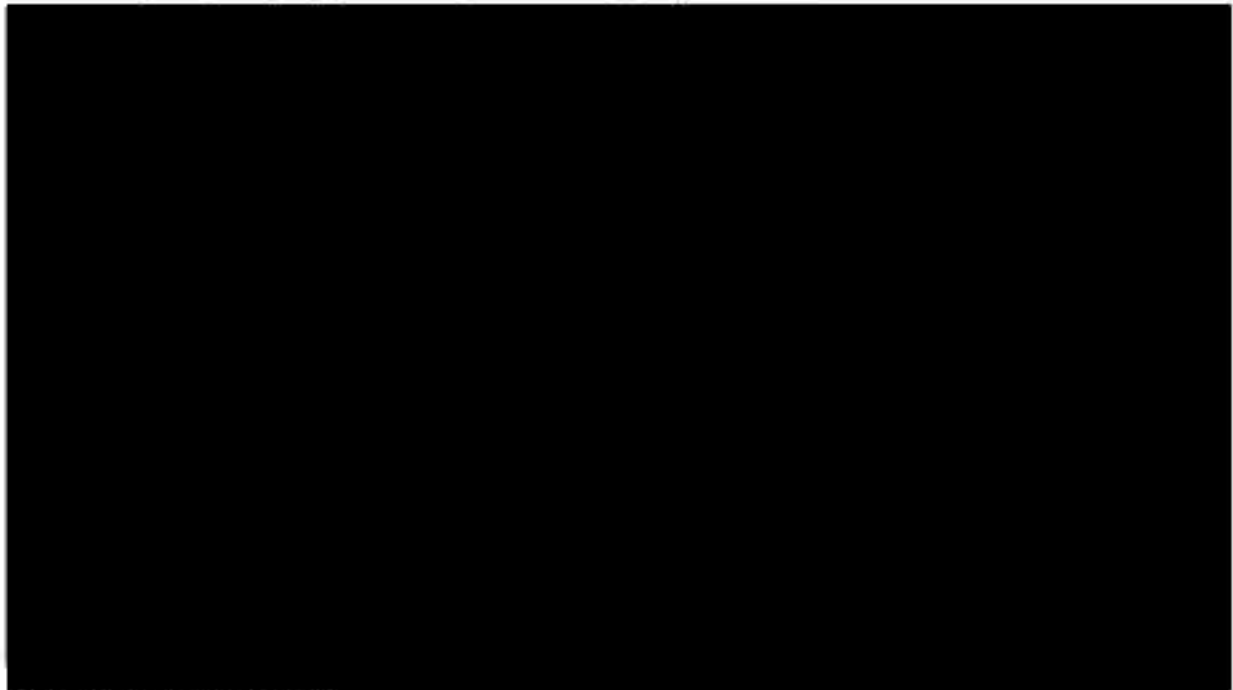


**Rysunek 16.****Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy społecznej**

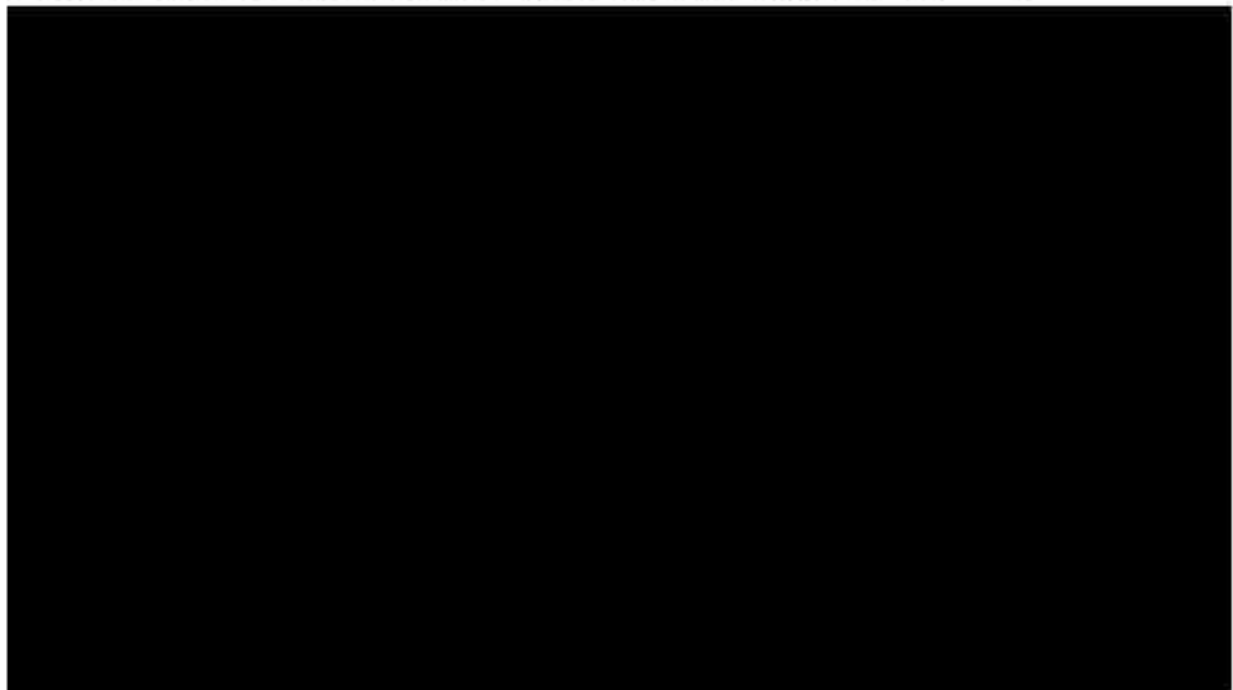
Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 17.****Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy płatnika publicznego**

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 18.****Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy płatnika publicznego (██████████)**

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 19.****Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy poszerzonej płatnika (██████████)**

Źródło: opracowanie własne

**Rysunek 20.****Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy poszerzonej płatnika**

Źródło: opracowanie własne

Interpretacja powyższych rysunków jest analogiczna jak dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a.

#### **14.4. Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów-konsekwencji**

W poniższych tabelach zestawiono koszty i konsekwencje wynikające z zastosowania analizowanych technologii medycznych.

Tabela 46.

Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji stosowania fingolimodu - ██████████

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
				Koszty w horyzoncie czasu			Koszt pośredni [PLN]	Efekty zdrowotne	
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]				QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
			Koszt leku	Koszt leczenia rzutów choroby	Koszt leczenia objawowego				
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,05	████████	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 10,605 Porównanie vs INT: 10,891	Porównanie vs brak DMT: 10,672 Porównanie vs INT: 11,003
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,05	████████					
Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,00	████████	5 139,03	307 636,03	56 572,66	Porównanie vs brak DMT: 18,392 Porównanie vs INT: 18,899	Porównanie vs brak DMT: 18,508 Porównanie vs INT: 19,094
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,00	████████					
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,05	████████	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 18,392 Porównanie vs INT: 18,899	Porównanie vs brak DMT: 18,508 Porównanie vs INT: 19,094
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,00	████████					
Przewidywana długość życia chorych od momentu rozpoczęcia II linii leczenia [w latach]		24,6	22,1	████████	4 857,40	-16 995,72	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 2,511 Porównanie vs INT: 2,566	Porównanie vs brak DMT: 2,527 Porównanie vs INT: 2,591
Przewidywana długość życia chorych od momentu rozpoczęcia II linii leczenia [w latach]		24,6	27,0	████████	4 857,40	8 107,31	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 2,024 Porównanie vs INT: 2,065	Porównanie vs brak DMT: 2,036 Porównanie vs INT: 2,084

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
				Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	1,0	██████	8 006,27	154 438,66	88 136,43	Porównanie vs brak DMT: 12,72 Porównanie vs INT: 13,287	Porównanie vs brak DMT: 12,8 Porównanie vs INT: 13,456
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	3,0	██████	31 951,69	54 896,28	351 737,75	Porównanie vs brak DMT: 8,505 Porównanie vs INT: 10,157	Porównanie vs brak DMT: 8,559 Porównanie vs INT: 10,472
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	4,0	██████	44 407,67	3 116,11	488 858,45	Porównanie vs brak DMT: 4,251 Porównanie vs INT: 5,058	Porównanie vs brak DMT: 4,278 Porównanie vs INT: 5,213
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	25,2	██████	514,18	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,354 Porównanie vs INT: 12,688	Porównanie vs brak DMT: 12,432 Porównanie vs INT: 12,818
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	84,0	██████	543,82	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,354 Porównanie vs INT: 12,688	Porównanie vs brak DMT: 12,432 Porównanie vs INT: 12,818
Wejściowy EDSS		2,3	2,2	██████	4 857,40	148 318,43	43 524,28	Porównanie vs brak DMT: 16,27 Porównanie vs INT: 16,605	Porównanie vs brak DMT: 16,972 Porównanie vs INT: 17,36
Wejściowy EDSS		2,3	2,4	██████	4 857,40	149 607,84	44 192,00	Porównanie vs brak DMT: 16,006 Porównanie vs INT: 16,341	Porównanie vs brak DMT: 16,666 Porównanie vs INT: 17,054
A RR (annualized relapse rate)	Fingolimod	0,28	0,22	██████	7 459,58	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,323 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,401 Porównanie vs INT: 12,8

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
				Koszty w horyzoncie czasu				Efekty zdrowotne	
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]		Koszt pośredni [PLN]		QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
	Fingolimod	0,28	0,36	██████	11 276,11	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,307 Porównanie vs INT: -12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,384 Porównanie vs INT: 12,8
	Placebo	0,53	0,43	██████	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
	Placebo	0,53	0,65	██████	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Średnia zmiana EDSS po 2 latach	Fingolimod	0,00	-0,08	██████	4 857,40	167 957,12	53 694,18	Porównanie vs brak DMT: 12,252 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,316 Porównanie vs INT: 12,8
	Fingolimod	0,00	0,08	██████	4 857,40	169 892,97	54 696,67	Porównanie vs brak DMT: 11,876 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 11,881 Porównanie vs INT: 12,8
	Placebo	0,13	0,04	██████	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
	Placebo	0,13	0,22	██████	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Zmiana użyteczności - perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	██████	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,35 Porównanie vs INT: 12,684	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8



Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
				Koszty w horyzoncie czasu				Efekty zdrowotne	
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,351 Porównanie vs INT: 12,685	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,126	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: -2,853 Porównanie vs INT: -1,354	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,103	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 0,699 Porównanie vs INT: 1,926	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Zmiana użyteczności - perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,427 Porównanie vs INT: 12,814
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,428 Porównanie vs INT: 12,815
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,146	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 11,912 Porównanie vs INT: 12,338
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,120	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,899 Porównanie vs INT: 13,249
Koszt leczenia jednego rzutu - perspektywa społeczna		7 869	7 082	█	110,79	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8

Parametr	Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
			Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
			Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
Koszt leczenia jednego rzutu - perspektywa społeczna	7 869	8 656	█	135,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa płatnika)	199	179	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa płatnika)	199	219	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa społeczna)	2 163	1 947	█	4 857,40	167 528,68	77 522,95	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa społeczna)	2 163	2 380	█	4 857,40	167 528,68	85 311,38	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Koszt leczenia jednego rzutu z perspektywy płatnika	7660,50	6894,45	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Koszt leczenia jednego rzutu z perspektywy płatnika	7660,50	8426,54	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8

Zródło: opracowanie własne

Tabela 47.

**Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji stosowania fingolimodu - analiza bez zastosowania RSS**

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
				Koszty w horyzoncie czasu			Koszt pośredni [PLN]	Efekty zdrowotne	
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]				QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
				Koszt leku	Koszt leczenia rzutów choroby	Koszt leczenia objawowego			
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,05	■	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 10,605	Porównanie vs brak DMT: 10,672
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,05	■				Porównanie vs INT: 10,891	Porównanie vs INT: 11,003
Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,00	■	5 139,03	307 636,03	56 572,66	Porównanie vs brak DMT: 18,392	Porównanie vs brak DMT: 18,508
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,00	■				Porównanie vs INT: 18,899	Porównanie vs INT: 19,094
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,05	■	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 18,392	Porównanie vs brak DMT: 18,508
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,00	■				Porównanie vs INT: 18,899	Porównanie vs INT: 19,094
Przewidywana długość życia chorych od momentu rozpoczęcia II linii leczenia [w latach]		24,6	22,1	■	4 857,40	-16 995,72	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 2,511	Porównanie vs brak DMT: 2,527
				■				Porównanie vs INT: 2,566	Porównanie vs INT: 2,591
Przewidywana długość życia chorych od momentu rozpoczęcia II linii leczenia [w latach]		24,6	27,0	■	4 857,40	8 107,31	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 2,024	Porównanie vs brak DMT: 2,036
				■				Porównanie vs INT: 2,065	Porównanie vs INT: 2,084

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
				Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	1,0	██████	8 006,27	154 438,66	88 136,43	Porównanie vs brak DMT: 12,72 Porównanie vs INT: 13,287	Porównanie vs brak DMT: 12,8 Porównanie vs INT: 13,456
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	3,0	██████	31 951,69	54 896,28	351 737,75	Porównanie vs brak DMT: 8,505 Porównanie vs INT: 10,157	Porównanie vs brak DMT: 8,559 Porównanie vs INT: 10,472
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	4,0	██████	44 407,67	3 116,11	488 858,45	Porównanie vs brak DMT: 4,251 Porównanie vs INT: 5,058	Porównanie vs brak DMT: 4,278 Porównanie vs INT: 5,213
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	25,2	██████	514,18	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,354 Porównanie vs INT: 12,688	Porównanie vs brak DMT: 12,432 Porównanie vs INT: 12,818
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	84,0	██████	543,82	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,354 Porównanie vs INT: 12,688	Porównanie vs brak DMT: 12,432 Porównanie vs INT: 12,818
Wejściowy EDSS		2,3	2,2	██████	4 857,40	148 318,43	43 524,28	Porównanie vs brak DMT: 16,27 Porównanie vs INT: 16,605	Porównanie vs brak DMT: 16,972 Porównanie vs INT: 17,36
Wejściowy EDSS		2,3	2,4	██████	4 857,40	149 607,84	44 192,00	Porównanie vs brak DMT: 16,006 Porównanie vs INT: 16,341	Porównanie vs brak DMT: 16,666 Porównanie vs INT: 17,054
A RR (annualized relapse rate)	Fingolimod	0,28	0,22	██████	7 459,58	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,323 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,401 Porównanie vs INT: 12,8

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
				Koszty w horyzoncie czasu				Efekty zdrowotne	
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]		Koszt pośredni [PLN]		QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
	Fingolimod	0,28	0,36	■	11 276,11	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,307 Porównanie vs INT: -12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,384 Porównanie vs INT: 12,8
	Placebo	0,53	0,43	■	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
	Placebo	0,53	0,65	■	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Średnia zmiana EDSS po 2 latach	Fingolimod	0,00	-0,08	■	4 857,40	167 957,12	53 694,18	Porównanie vs brak DMT: 12,252 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,316 Porównanie vs INT: 12,8
	Fingolimod	0,00	0,08	■	4 857,40	169 892,97	54 696,67	Porównanie vs brak DMT: 11,876 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 11,881 Porównanie vs INT: 12,8
	Placebo	0,13	0,04	■	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
	Placebo	0,13	0,22	■	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Zmiana użyteczności - perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,35 Porównanie vs INT: 12,684	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
				Koszty w horyzoncie czasu				Efekty zdrowotne	
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,351 Porównanie vs INT: 12,685	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,126	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: -2,853 Porównanie vs INT: -1,354	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,103	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 0,699 Porównanie vs INT: 1,926	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Zmiana użyteczności - perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,427 Porównanie vs INT: 12,814
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,428 Porównanie vs INT: 12,815
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,146	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 11,912 Porównanie vs INT: 12,338
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,120	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,899 Porównanie vs INT: 13,249
Koszt leczenia jednego rzutu - perspektywa społeczna		7 869	7 082	█	110,79	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8



Parametr	Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Fingolimod					
			Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
			Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
Koszt leczenia jednego rzutu - perspektywa społeczna	7 869	8 656	█	135,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa płatnika)	199	179	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa płatnika)	199	219	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa społeczna)	2 163	1 947	█	4 857,40	167 528,68	77 522,95	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa społeczna)	2 163	2 380	█	4 857,40	167 528,68	85 311,38	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Koszt leczenia jednego rzutu z perspektywy płatnika	7660,50	6894,45	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8
Koszt leczenia jednego rzutu z perspektywy płatnika	7660,50	8426,54	█	4 857,40	167 528,68	53 472,32	Porównanie vs brak DMT: 12,335 Porównanie vs INT: 12,67	Porównanie vs brak DMT: 12,412 Porównanie vs INT: 12,8

Zródło: opracowanie własne

Tabela 48.

**Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji stosowania interferonu beta-1a**

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Interferon beta-1a					
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	Efekty zdrowotne	
				Koszt leku	Koszt leczenia rzutów choroby	Koszt leczenia objawowego		QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,05	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	10,55	10,61
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,05	■					
Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,00	■	10 094,53	311 186,42	57 631,94	18,31	18,41
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,00	■					
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,05	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	18,31	18,41
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,00	■					
Przewidywana długość życia chorych od momentu rozpoczęcia II linii leczenia [w latach]		24,6	22,1	■	9 541,32	-17 191,86	54 473,54	2,49	2,50
Przewidywana długość życia chorych od momentu rozpoczęcia II linii leczenia [w latach]		24,6	27,0	■	9 541,32	8 200,88	54 473,54	2,00	2,01
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	1,0	■	15 726,61	157 495,22	90 966,49	12,62	12,69

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Interferon beta -1a					
				Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]	Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej		
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	3,0	████████	62 762,26	61 741,06	422 891,92	8,26	8,28
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	4,0	████████	87 229,36	4 411,22	818 500,98	4,11	4,12
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	25,2	████████	1 010,01	169 462,11	54 473,54	12,31	12,38
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	84,0	████████	1 068,21	169 462,11	54 473,54	12,31	12,38
Węjsiowy EDSS		2,3	2,2	████████	9 541,32	150 251,86	44 525,51	16,21	16,90
Węjsiowy EDSS		2,3	2,4	████████	9 541,32	151 541,27	45 193,23	15,94	16,60
A RR (annualized relapse rate)	Fingolimod	0,28	0,22	████████	12 143,50	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
	Fingolimod	0,28	0,36	████████	15 960,03	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
	Placebo	0,53	0,43	████████	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
	Placebo	0,53	0,65	████████	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
Średnia zmiana EDSS po 2 latach		0,00	-0,08	████████	9 541,32	169 890,54	54 695,41	12,27	12,34

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Interferon beta -1a					
				Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
	Fingolimod	0,00	0,08	■	9 541,32	171 826,40	55 697,89	12,27	12,34
	Placebo	0,13	0,04	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
	Placebo	0,13	0,22	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
Zmiana użyteczności - perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,30	12,34
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,31	12,34
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,126	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	-3,06	12,34
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,103	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	0,53	12,34
Zmiana użyteczności - perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,37
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,37
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,146	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	11,84

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Interferon beta -1a					
				Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]			Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,120	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,84
Koszt leczenia jednego rzutu - perspektywa społeczna		7 869	7 082	■	217,61	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
Koszt leczenia jednego rzutu - perspektywa społeczna		7 869	8 656	■	265,97	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa płatnika)		199	179	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa płatnika)		199	219	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa społeczna)		2 163	1 947	■	9 541,32	169 462,11	80 713,81	12,27	12,34
Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa społeczna)		2 163	2 380	■	9 541,32	169 462,11	89 211,32	12,27	12,34
Koszt leczenia jednego rzutu z perspektywy płatnika		7660,50	6894,46	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34
Koszt leczenia jednego rzutu z perspektywy płatnika		7660,50	8426,54	■	9 541,32	169 462,11	54 473,54	12,27	12,34

Zródło: opracowanie własne

Tabela 49.

**Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji braku stosowania leków w immunodelujących**

Parametr		Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Brak DMT					
				Koszty w horyzoncie czasu			Koszt pośredni [PLN]	Efekty zdrowotne	
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]				QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej
			Koszt leku	Koszt leczenia rzutów choroby	Koszt leczenia objawowego				
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,05	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	10,36	10,39
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,05						
Stopa dyskonta 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,00	■	9 727,46	310 200,20	57 337,69	17,96	18,01
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,00						
Stopa dyskonta 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Stopa dyskonta dla kosztów	0,05	0,05	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	17,96	18,01
	Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	0,035	0,00						
Przewidywana długość życia chorych od momentu rozpoczęcia II linii leczenia [w latach]		24,6	22,1	■	9 194,37	-17 137,38	54 195,42	2,46	2,46
Przewidywana długość życia chorych od momentu rozpoczęcia II linii leczenia [w latach]		24,6	27,0	■	9 194,37	8 174,89	54 195,42	1,97	1,98
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	1,0	■	15 154,73	156 646,17	90 180,36	12,23	12,24



Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Brak DMT					
				Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]	Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej		
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	3,0	■	60 479,99	59 839,73	403 126,87	7,12	6,96
Długość leczenia fingolimodem [w latach]		2,3	4,0	■	84 057,38	4 051,46	726 933,61	3,55	3,48
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	25,2	■	973,28	168 925,05	54 195,42	12,08	12,12
Czas trwania rzutu [dni]		28,0	84,0	■	1 029,37	168 925,05	54 195,42	12,08	12,12
Węjsciowy EDSS		2,3	2,2	■	9 194,37	149 714,80	44 247,39	15,98	16,64
Węjsciowy EDSS		2,3	2,4	■	9 194,37	151 004,21	44 915,11	15,72	16,33
A RR (annualized relapse rate)	Fingolimod	0,28	0,00	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Fingolimod	0,28	0,36	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Placebo	0,53	0,43	■	-1 451,38	168 925,05	54 195,42	12,09	12,13
	Placebo	0,53	0,65	■	1 451,38	168 925,05	54 195,42	12,08	12,11
Średnia zmiana EDSS po 2 latach		0,00	-0,08	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08

				Brak DMT					
				Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
Parametr	Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru		Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]		Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej	
	Fingolimod	0,00	0,08	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Placebo	0,13	0,04	■	9 194,37	161 999,09	50 608,82	13,39	13,64
	Placebo	0,13	0,22	■	9 194,37	163 004,47	51 129,45	13,19	13,41
Zmiana użyteczności - perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,07	12,08
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,08	12,08
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,126	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	-4,09	12,08
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,115	-0,103	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	-0,32	12,08
Zmiana użyteczności - perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,515	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,11
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,468	-0,421	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,11
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,146	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	11,55

Parametr		Wartość parametru z analizy podsta-	Nowa wartość parametru	Brak DMT					
				Koszty w horyzoncie czasu			Efekty zdrowotne		
				Bezpośrednie koszty medyczne różniące oceniane technologie [PLN]	Koszt pośredni [PLN]	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika	QALY w horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej		
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,133	-0,120	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Koszt leczenia jednego rzutu - perspektywa społeczna	7 869	7 082	■	209,70	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Koszt leczenia jednego rzutu - perspektywa społeczna	7 869	8 656	■	256,30	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa płatnika)	199	179	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa płatnika)	199	219	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa społeczna)	2 163	1 947	■	9 194,37	168 925,05	79 827,46	12,04	12,08
	Wzrost kosztu leczenia pacjenta przy zmianie EDSS o 1 pkt (perspektywa społeczna)	2 163	2 380	■	9 194,37	168 925,05	88 128,00	12,04	12,08
	Koszt leczenia jednego rzutu z perspektywy płatnika	7660,50	6894,45	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08
	Koszt leczenia jednego rzutu z perspektywy płatnika	7660,50	8426,54	■	9 194,37	168 925,05	54 195,42	12,04	12,08

Zródło: opracowanie własne

## 15. Analiza progowa

Wyniki niniejszej analizy odnieść należy do progu opłacalności równego 3 x PKB per capita (określony w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [50]). Tak określona wartość progu opłacalności w Polsce wynosi 99 543 PLN za QALY (na podstawie średniego PKB per capita w latach 2007-2009 [14]).

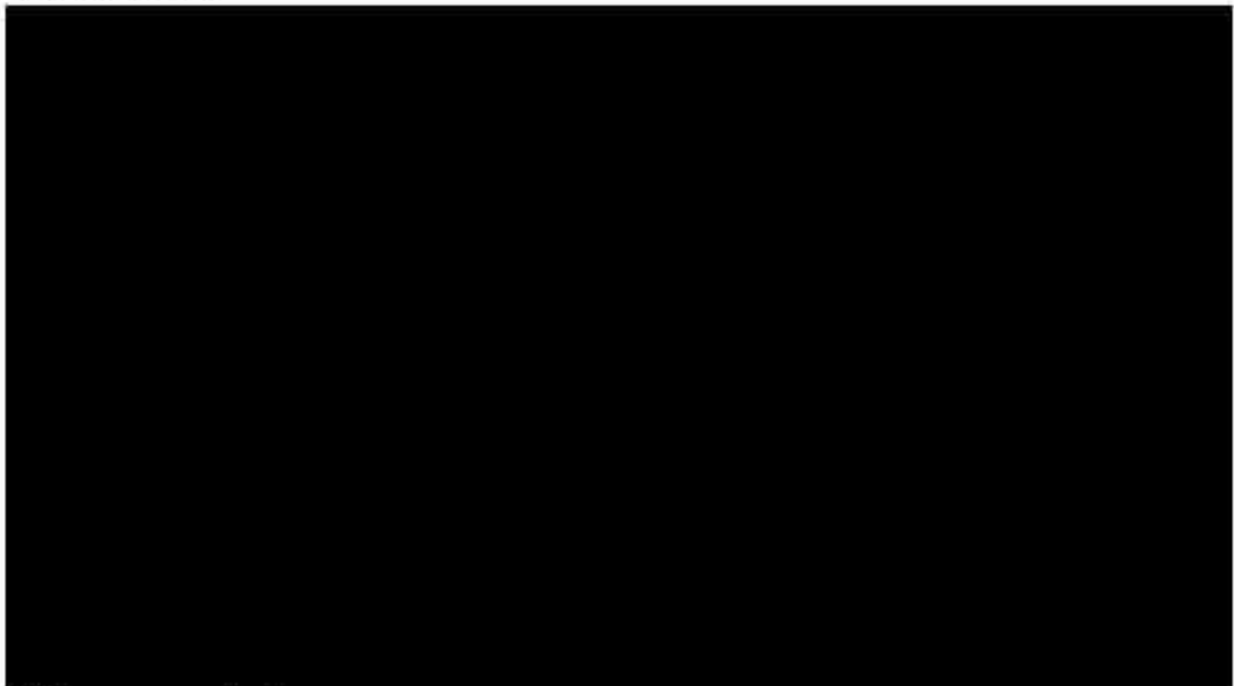
Dla perspektywy płatnika publicznego wykonano analizę progową, która wykazała, że dla średniej ceny hurtowej brutto za opakowanie fingolimodu nie wyższej niż [REDACTED] w przypadku porównania z brakiem DMT, ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności. W przypadku porównania fingolimodu z interferonem beta-1a, cena opakowania fingolimodu wyższa niż [REDACTED] powoduje przekroczenie progu opłacalności, przyjętego w Polsce na poziomie 99 543 PLN za QALY. Wyniki analizy progowej nie są zależne od uwzględnienia wariantu [REDACTED]. Wyniki analizy progowej przedstawiono również na poniższych wykresach.

**Rysunek 21.**

**Analiza progowa dla współczynnika ICUR, w zależności od średniego kosztu za opakowanie fingolimodu, w przypadku porównania fingolimodu z brakiem DMT (PLN)**

**Rysunek 22.**

**Analiza progowa dla współczynnika ICUR, w zależności od średniego kosztu za opakowanie fingolimodu, w przypadku porównania fingolimodu z interferonem beta-1a (PLN)**



Źródło: opracowanie własne

Analiza progowa została również wykonana dla wszystkich wariantów analizy wrażliwości przeprowadzonej w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie społecznej oraz dla alternatywnych wielkości stóp dyskontowych kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 50.**

**Cena zbytu netto fingolimodu gwarantująca opłacalność kosztową w różnych wariantach stóp dyskontowych**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	Cena zbytu netto dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a, perspektywa płatnika publicznego	Cena zbytu netto dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a, perspektywa społeczna	Cena zbytu netto dla porównania fingolimod vs brak DMT, perspektywa płatnika publicznego	Cena zbytu netto dla porównania fingolimod vs brak DMT, perspektywa społeczna
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	5%	■	■	■	■
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	5%				
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	0%	■	■	■	■
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	0%				
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	0%	■	■	■	■
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	5%				

Zródło: Opracowanie własne



**Tabela 51.**
**Cena zbytu netto za opakowanie fingolimodu gwarantująca opłacalność kosztową przy porównaniu z interferonem beta-1a w różnych wariantach analizy wrażliwości**

Parametr	wartość parametru w analizie wrażliwości	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa płatnika publicznego)	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa społeczna)
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	22,1	■	■
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	27,0	■	■
Długość leczenia [w latach]	1,0	■	■
Długość leczenia [w latach]	3,0	■	■
Długość leczenia [w latach]	4,0	■	■
Czas trwania rzutu [dni]	25,2	■	■
Czas trwania rzutu [dni]	84,0	■	■
Wyjściowy EDSS	2,2	■	■
Wyjściowy EDSS	2,4	■	■
Roczna częstość rzutów (ARR)	Fingolimod	0,19	■
	Fingolimod	0,34	■
	Interferon beta-1a	0,43	■
	Interferon beta-1a	0,65	■
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po roku	Fingolimod	-0,15	■
	Fingolimod	-0,01	■
	Interferon beta-1a	-0,06	■
	Interferon beta-1a	0,08	■
Zmiana użyteczności – perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,515	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,421	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,126	■

Parametr		wartość parametru w analizie wrażliwości	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa płatnika publicznego)	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa społeczna)
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,103	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,421	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,146	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,120	■	■
Koszt leczenia rzutu		7 082	■	■
Koszt leczenia rzutu		8 656	■	■
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt		179	■	■
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt		219	■	■
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt		1 947	■	■
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt		2 380	■	■
Koszt leczenia rzutu		6894,45	■	■
Koszt leczenia rzutu		8426,54	■	■

Źródło: Opracowanie własne

**Tabela 52.**

**Cena zbytu netto za opakowanie fingolimodu gwarantująca opłacalność kosztową przy porównaniu z brakiem DMT w różnych wariantach analizy wrażliwości**

Parametr	wartość parametru w analizie wrażliwości	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa płatnika publicznego)	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa społeczna)
Przewidywana długość życia chorych [w latach]	22,1	■	■

Parametr		wartość parametru w analizie wrażliwości	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa płatnika publicznego)	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa społeczna)
Przewidywana długość życia chorych [w latach]		27,0	■	■
Długość leczenia [w latach]		1,0	■	■
Długość leczenia [w latach]		3,0	■	■
Długość leczenia [w latach]		4,0	■	■
Czas trwania rzutu [dni]		25,2	■	■
Czas trwania rzutu [dni]		84,0	■	■
Wyjściowy EDSS		2,2	■	■
Wyjściowy EDSS		2,4	■	■
Roczna częstość rzutów (ARR)	Fingolimod	0,21	■	■
	Fingolimod	0,35	■	■
	Brak DMT	0,42	■	■
	Brak DMT	0,64	■	■
	Fingolimod	-0,08	■	■
Średnia zmiana wyniku w skali EDSS po 2 latach	Fingolimod	0,08	■	■
	Brak DMT	0,04	■	■
	Brak DMT	0,22	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa płatnika	Wystąpienie rzutu choroby	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,421	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,126	■	■
	Wzrost wyniku w skali EDSS o 1 pkt	-0,103	■	■
Zmiana użyteczności – perspektywa społeczna	Wystąpienie rzutu choroby	-0,515	■	■
	Wystąpienie rzutu choroby	-0,421	■	■

Parametr		wartość parametru w analizie wrażliwości	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa płatnika publicznego)	Cena zbytu netto [PLN] (perspektywa społeczna)
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,146	■	■
	Wzrost wyników w skali EDSS o 1 pkt	-0,120	■	■
Koszt leczenia rzutu		7 082	■	■
Koszt leczenia rzutu		8 658	■	■
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt		179	■	■
Wzrost kosztu leczenia objawowego przy zmianie EDSS o 1 pkt		219	■	■
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt		1 947	■	■
Wzrost kosztu pośredniego przy zmianie EDSS o 1 pkt		2 380	■	■
Koszt leczenia rzutu		6894,45	■	■
Koszt leczenia rzutu		8426,54	■	■

Źródło: Opracowanie własne

## 16. Analizy ekonomiczne dotyczące opłacalności stosowania natalizumabu, octanu glatirameru oraz interferonu beta-1b

Analiza problemu decyzyjnego [23] wskazuje komparatory dla fingolimodu w postaci leków modyfikujących przebieg choroby, stanowiących aktualną (bądź spodziewaną) praktykę kliniczną leczenia RRSM (w II linii). Są to:

- interferon beta-1a;
- interferon beta-1b;

- octan glatirameru;
- natalizumab.

W niniejszym opracowaniu zaprezentowano analizę opłacalności stosowania fingolimodu jedynie względem interferonu beta-1a (oraz braku terapii lekami immunomodulującymi). Porównanie fingolimodu względem interferonu beta-1b, octanu glatirameru i natalizumabu nie zostało uwzględnione. Przyczynę stanowi brak możliwości przeprowadzenia porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa względem wymienionych technologii medycznych. W niniejszym rozdziale opisano odnalezione analizy ekonomiczne, dotyczące opłacalności stosowania tych preparatów, dla których nie było możliwości wykonania w niniejszym opracowaniu analizy kosztów-użyteczności.

Obecnie octan glatirameru jest finansowany z budżetu płatnika publicznego jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia w *Terapeutycznym Programie Zdrowotnym: Leczenie stwardnienia rozsianego* [45]. Interferon beta jest finansowany z budżetu płatnika publicznego jako opcja terapeutyczna w ramach I linii leczenia w *Terapeutycznym Programie Zdrowotnym: Leczenie stwardnienia rozsianego*. Z kolei natalizumab nie jest obecnie finansowany z budżetu płatnika publicznego. Zasadność finansowania tego produktu była przedmiotem analizy AOTM. W wyniku przeprowadzonej przez AOTM oceny, natalizumab uzyskał warunkową pozytywną rekomendację<sup>15</sup>, w której Prezes AOTM zarekomendował finansowanie tego leku jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej zbliżonej do wartości 3xPKB/QALY per capita. Warunkowa rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nie wyklucza zatem możliwości finansowania leku z budżetu płatnika publicznego. W związku z powyższym przyjęto, że preparat ten może wkrótce zostać objęty finansowaniem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

---

<sup>15</sup> Rekomendacja nr 19/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010 r.

Zidentyfikowano dwa dokumenty opisujące analizy opłacalności stosowania octanu glatirameru, natalizumabu oraz interferonu beta-1b: *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego* [3] oraz *Analiza kosztów użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce* [2].

W pierwszym z tych dokumentów przedstawiono ocenę natalizumabu względem placebo (brak DMT) i interferonu beta w horyzoncie dożywotnim. Obliczono, że za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu (QALY), w związku z zastosowaniem natalizumabu, należy ponieść koszt ok. 770 tys. PLN w porównaniu do braku DMT i ok. 815 tys. PLN w porównaniu do interferonu beta. Wartości te są znacząco wyższe, niż współczynniki opłacalności dla fingolimodu, przedstawione w niniejszej analizie.

W drugim z dokumentów porównywano interferon beta-1a i interferon beta-1b, w różnych dawkach) oraz octan glatirameru względem nieleczenia (brak DMT) w 20-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto perspektywę płatnika (płatnika publicznego i pacjenta). W przypadku zastosowania leczenia interferonem beta-1a w miejsce braku DMT uzyskanie dodatkowego QALY wiązało się z kosztem 258 tys. PLN i 373 tys. PLN (w zależności od dawki). Zastąpienie nieleczenia (brak DMT) interferonem beta-1b wiązało się z dodatkowym kosztem za każdy QALY w wysokości od ok. 440 tys. PLN do 455 tys. PLN (w zależności od wariantów modelowania, w tym możliwości zmiany postaci choroby). Ponadto koszt za QALY związany z zastosowaniem octanu glatirameru zamiast DMT przekraczał 1 mln PLN.

Wyniki analiz przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 53, Tabela 54).

**Tabela 53.**

**Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania natalizumabu z interferonem beta-1a i brakiem DMT**

Porównanie	Wartość ICUR [PLN/QALY]
------------	-------------------------



Porównanie	Wartość ICUR [PLN/QALY]
Natalizumab vs interferon beta-1a	815 000
Natalizumab vs brak DMT	770 000

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu: *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.* [3]

**Tabela 54.**

**Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania octanu glatirameru i interferonu beta z brakiem DMT**

Porównanie	Wartość ICUR [PLN/QALY]
Interferon beta-1a vs brak DMT	258 000 – 372 750
interferon beta-1b vs brak DMT	440 000 – 455 000
Octan glatirameru vs brak DMT	1 050 000

Źródło: opracowanie własne na podstawie: *Analiza kosztów użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozlanym w Polsce* [2]

## 17. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową

### 17.1. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego

W analizie ekonomicznej bazowano na sporządzonej wcześniej *Analiizie klinicznej* [24], w której dokonano przeglądu systematycznego i na jego podstawie wyciągnięto wnioski dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych. W przeglądzie systematycznym odnaleziono badania, na podstawie których można było ocenić skuteczność i bezpieczeństwo wyłącznie dla porównania fingolimod vs brak DMT. Z uwagi na brak dowodów naukowych potwierdzających

skuteczność octanu glatirameru i natalizumabu względem fingolimodu, w analizie kosztów-użyteczności nie brano pod uwagę tych technologii medycznych. Ta część nie stanowi zatem obszaru rozbieżności pomiędzy poszczególnymi częściami raportu.

W analizie ekonomicznej uwzględniono te same efekty zdrowotne, co w *Analizie klinicznej*, z tą różnicą, że w pierwszej z wymienionych analiz wyznaczono dodatkowo korzyść zdrowotną w postaci jakości życia zależnej od osiągniętych efektów terapeutycznych. Parametr ten nie został wyznaczony w *Analizie klinicznej*. Z tego względu sposób prezentacji efektu zdrowotnego pomiędzy *Analizą kliniczną* i kosztową jest rozbieżny.

## 17.2. Prezentacja zdarzeń w czasie

Skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu względem braku DMT oceniane były w części klinicznej na podstawie badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym, w których okres obserwacji chorych wynosił maksymalnie 2 lata. Z uwagi na przyjęty w analizie ekonomicznej dożywotni horyzont czasowy (przekraczający okres 2 lat), wystąpiła konieczność ekstrapolacji części wyników poza horyzont czasowy ujęty w badaniach klinicznych.

## 17.3. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników

W analizie kosztowej, do przedstawienia wyników skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii stosowanych w leczeniu II linii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego, posłużono się danymi z badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym *Analizy Klinicznej* [24]. Zakres użytych danych wejściowych do modelu był zatem podobny. Elementem różniącym poszczególne części raportu był jednak fakt, że w analizie kosztowej uwzględniono dodatkowo badania jakości życia chorych na SM odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym baz informacji medycznej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **19. Podsumowanie i wnioski końcowe**

Celem analizy było dokonanie oceny opłacalności stosowania fingolimodu w leczeniu II linii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozlanego. Do oceny efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu beta-1a oraz braku DMT zastosowano

technikę analityczną kosztów-użyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto jakość życia chorych [redacted]

[redacted] Na podstawie tej analizy określono, że fingolimod jest droższy względem komparatorów, ale generuje dodatkowe korzyści dla pacjenta. Wyznaczony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a w perspektywie płatnika publicznego przyjął wartość [redacted] oraz w perspektywie społecznej [redacted]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT wyniósł [redacted] odpowiednio w perspektywie płatnika publicznego oraz społecznej. Do oceny opłacalności tych interwencji oszacowano próg opłacalności, równy 3 x PKB per capita (określony w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [50]). Tak określona wartość progu opłacalności w Polsce wynosi 99 543 PLN [14].

Prezentowane wyżej wyniki są adekwatne dla łącznej populacji chorych uwzględnionej w analizie. W badaniach klinicznych zostały dodatkowo wyodrębnione specyficzne podgrupy chorych. Kryteria wyodrębnienia dotyczyły częstość występowania rzutów u chorych przed rozpoczęciem badania, liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem lub w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania oraz powodzenia uprzednio stosowanej terapii leczenia. Dla wszystkich tak wyodrębnionych podgrup chorych (łącznie 6-ciu) uzyskany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem brak DMT kształtował się na niższym poziomie niż dla łącznej populacji chorych uwzględnionych w analizie. W przypadku porównania fingolimodu z interferonem beat-1a ICUR kształtuje się na niższym poziomie w przypadku 3 podgrup chorych. W każdej z tych grup chorzy, przed włączeniem do badania, przez rok byli leczeni interferonem. Dodatkowo, u pierwszej z tych grup obserwowano wysoką aktywność choroby w momencie przystąpienia do badania, u drugiej stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem, u trzeciej natomiast, brak skuteczności leczenia interferonem w odniesieniu do liczby rzutów choroby.



Z uwagi na brak dowodów naukowych odnośnie do skuteczności fingolimodu względem octanu glatirameru oraz natalizumabu, w niniejszej analizie nie uwzględniono tych technologii medycznych. Na podstawie analizy ekonomicznej wykonanej w Polsce przez Agencję Oceny Technologii Medycznych wnioskować można, że współczynnik kosztów-żyteczności dla octanu glatirameru był równy 1,05 mln PLN za QALY. W przypadku interferonu beta-1a oraz interferonu beta-1b współczynnik ten osiągnął wartość (względem braku DMT) odpowiednio 258 tys.-373 tys. PLN za QALY (w zależności od założeń modelu oraz danych wejściowych) oraz 440 tys.-455 tys. PLN (w zależności od założeń modelu oraz danych wejściowych). Obecnie octan glatirameru jest finansowany z budżetu płatnika publicznego jako opcja terapeutyczna w ramach drugiej linii leczenia w *Terapeutycznym Programie Zdrowotnym: Leczenie stwardnienia rozlanego* [45]. Interferon beta jest finansowany z budżetu płatnika publicznego jako opcja terapeutyczna w ramach I linii leczenia w *Terapeutycznym Programie Zdrowotnym: Leczenie stwardnienia rozlanego*.

Dodatkowo, na podstawie *Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.* w sprawie zasadności zakwalifikowania natalizumabu jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu chorych na stwardnienie rozlane za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu (QALY), w związku z zastosowaniem natalizumabu należy ponieść koszt ok. 770 tys. PLN w porównaniu do braku DMT i ok. 815 tys. PLN w porównaniu do interferonu beta. Natalizumab nie jest obecnie finansowany z budżetu płatnika publicznego.

## 20. Dyskusja

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na względną stabilność uzyskanych rezultatów. Parametrami, które w największym stopniu wpływają na wyniki porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a, są: oczekiwana długość życia chorych, długość leczenia, długość trwania rzutu, zmiana wyniku EDSS po roku i zmiany użyteczności spowodowane zmianą oceny EDSS.

Przyjęcie w ramach analizy wrażliwości minimalnej oczekiwanej długości życia chorych (22,1 lat) powoduje pogorszenie efektywności kosztowej zastosowania fingolimodu o ok. 7-8%, podczas gdy wydłużenie tego czasu do 27 lat zmniejsza wartość współczynnika ICUR (zwiększając tym samym efektywność) o 6%.

Skrócenie długości leczenia do 1 roku, powoduje, że leczenie fingolimodem staje się mniej opłacalne kosztowo dla płatnika publicznego (wzrost ICUR o 6%). Wydłużenie okresu leczenia do 4 lat zwiększa efektywność kosztową fingolimodu (spadek ICUR o 6%). Leczenie fingolimodem stałoby się również bardziej opłacalne kosztowo gdyby średnia zmiana oceny EDSS u chorego w wyniku zastosowania fingolimodu spadła z -0,08 do -0,15, lub gdyby ocena ta dla leczenia interferonem wzrosła z poziomu 0,01 do 0,08. Przyjęcie średniej zmiany EDSS dla fingolimodu na poziomie -0,01 spowoduje zwiększenie wartości ICUR; podobny efekt będzie miało przyjęcie średniej zmiany oceny EDSS u chorego w wyniku zastosowania interferonu na poziomie -0,06.

Przyjęcie w ramach analizy wrażliwości wartości skrajnych odnośnie do wspomnianych parametrów może znacząco zmienić wartość parametru ICUR. Jednakże w żadnej sytuacji nie powoduje zmiany wniosku.

W przypadku analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla porównania fingolimodu i braku DMT, parametrami, które w największym stopniu wpływają na wyniki są oczekiwana długość życia chorych, długość leczenia, długość trwania rzutu, zmiana wyniku EDSS po dwóch latach i zmiana użyteczności spowodowane zmianą oceny EDSS.

Wydłużenie okresu leczenia do 4 lat zwiększa efektywność kosztową fingolimodu (spadek ICUR o 7%), skrócenie tego okresu do 1 roku przełoży się na 9% wzrost ICUR. Wydłużenie czasu trwania rzutu będzie zwiększać efektywność kosztową fingolimodu, podobnie jak spadek do wartości minimalnej postępu choroby (wyrażonego w skali EDSS) w ciągu roku leczenia fingolimodem. Z kolei spadek do wartości minimalnej postępu choroby w ciągu roku braku DMT będzie podnosił wielkość ICUR.

Dla żadnego parametru zmiana jego wartości w obrębie wartości skrajnych nie wpłynie na wnioskowanie dotyczące opłacalności terapii fingolimodem (ICUR nie znajdzie się poniżej progu opłacalności).

Dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] wykonano analizę progową, która wykazała, że dla średniej ceny hurtowej brutto za opakowanie fingolimodu nie wyższej niż [REDACTED], w przypadku porównania z brakiem DMT, ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności (przyjętego w Polsce na poziomie 99 543 PLN za QALY). W przypadku porównania fingolimodu z interferonem beta-1a, cena opakowania fingolimodu wyższa niż [REDACTED] powoduje przekroczenie progu opłacalności.

W analizie (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania fingolimodu u chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozсіяnego. Wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 8. W wykonanym przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 innych analiz ekonomicznych, w których pokazane były wyniki opłacalności stosowania fingolimodu w porównaniu z innymi technologiami medycznymi w omawianym wskazaniu, jednak tylko w jednej z tych analiz (Szabo 2011) uwzględniono technologie medycznebrane pod uwagę w niniejszym opracowaniu (fingolimod vs interferon beta-1a). Wyniki tej analizy przedstawiono poniżej. Dodatkowo zdecydowano o przedstawieniu wyników innych analiz ekonomicznych w których dokonano oceny opłacalności stosowania fingolimodu względem natalizumabu (O'Day 2011, Verheggen 2011, Driessens 2011) oraz jedną publikację dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1b (Pan 2011).

W publikacji O'Day 2011 [31] analizę opłacalności stosowania fingolimodu względem natalizumabu wykonano przy zastosowaniu techniki kosztów-efektywności w warunkach amerykańskich (USA). Stosowanie natalizumabu w dwuletnim horyzoncie czasowym pozwoliło uniknąć chorym średnio 0,74 rzutów, stosowanie fingolimodu

0,59 rzutów. Oszacowane 2 letnie koszty stosowania wskazanych terapii to 86 461 USD (300 866 PLN<sup>16</sup>) w przypadku natalizumabu i 98 748 USD (343 623 PLN) w przypadku fingolimodu. Wyniki te wskazują, że natalizumab jest technologią dominującą. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że dla 95% wykonanych symulacji natalizumab jest opłacalny kosztowo względem fingolimodu. Należy jednak wskazać na liczne ograniczenia opisanej analizy ekonomicznej. Są to przede wszystkim: brak danych z badania bezpośrednio porównującego oba leki, wybór punktu końcowego w postaci redukcji rzutów (w miejsce progresji choroby) oraz nieuwzględnienie wpływu działań niepożądanych.

W publikacji *Drieskens 2011* opisano analizę opłacalności stosowania fingolimodu względem natalizumabu przy zastosowaniu techniki kosztów-użyteczności. Analiza została wykonana w warunkach belgijskich. Przeprowadzona analiza wykazała, że w 40 letnim horyzoncie czasowym fingolimod jest technologią opłacalną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy społecznej. Przeprowadzona analiza wrażliwości pozwoliła stwierdzić, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej fingolimodu waha się w przedziale 64-70%. Niestety w abstrakcie nie przedstawiono zarówno wyników ICUR jak i inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych cechujących omawiane technologie medyczne.

W publikacji *Pan 2011* opisano analizę minimalizacji kosztów dla fingolimodu i interferonu beta-1b z perspektywy społecznej w Niemczech. Zaprezentowanymi w publikacji wynikami analizy są łączne koszty stosowania danych technologii medycznych w okresie jednego roku oraz 5 i 20 lat. We wskazanych odcinkach czasowych oszczędności ze stosowania interferonu beta-1b względem fingolimodu wynosiły odpowiednio 8 929 EUR (39 337 PLN), 29 550 EUR (130 185 PLN) i 41 593 EUR (183 242 PLN) w przeliczeniu na jednego chorego. Autorzy badania wskazują przewagę kosztową interferonu wynikającą z niższych kosztów samego leku, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów monitorowania chorych.

---

<sup>16</sup> W wartości w PLN zostały policzone na podstawie średnich kursów Narodowego Banku Polskiego dla dolara amerykańskiego i euro z dnia 16.01.2012 (3,4798 USD/PLN; 4,4056 EUR/PLN)



Publikacja *Szabo 2011* [48] stanowi analizę opłacalności stosowania fingolimodu względem interferonu beta-1a w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego. W tym celu wykorzystano technikę inkrementalnych korzyści zdrowotnych NHB. Efektem zdrowotnym brany pod uwagę w analizie NHB są lata życia skorygowane o jakość QALY. Zyskane QALY ze względu na uzyskany efekt zdrowotny z zastosowania terapii wynosił 3,88 dla fingolimodu i 3,82 dla interferonu. Jednak z powodu niezamierzonych wyników leczenia (czynnik ryzyka w postaci działań niepożądanych) w grupie leczonych fingolimodem wystąpił spadek QALY o 0,12, w grupie leczonych interferonem o 0,09. Ostatecznie łączne wyniki były do siebie bardzo zbliżone: 3,76 vs 3,73.

W publikacji *Verheggen 2011* przeprowadzono analizę opłacalności stosowania fingolimodu względem natalizumabu przy zastosowaniu techniki minimalizacji kosztów. Analiza przeprowadzona została w warunkach holenderskich, w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki prezentowano po roku oraz 5 i 10 latach od rozpoczęcia leczenia. Przyjęto 4% stopę dyskonta. Rezultatem stosowania fingolimodu w miejsce natalizumabu były roczne oszczędności w wysokości 1 699 EUR (7 485 PLN), 5 letnie w wysokości 4 094 EUR (18 037 PLN) oraz 10-letnie w wysokości 20 218 EUR (89 072 PLN).

Wyniki opisanych analiz przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 55.**

**Wyniki innych analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności fingolimodu w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego**

Publikacja	Porównywane technologie medyczne	Koszt inkrementalny	Inkrementalny efekt zdrowotny	Współczynnik opłacalności / wniosek analizy
<i>O'Day 2011</i>	fingolimod vs natalizumab	12 287 USD (42 756 PLN)	redukcja liczby rzutów choroby o 0,15	fingolimod zdominowany
<i>Driessens 2011</i>	fingolimod vs natalizumab	b/d	b/d	fingolimod jest technologią opłacalną
<i>Pan 2011</i>	fingolimod vs interferon-1b	1rok: 8 929 EUR (42 756 PLN)	n/d	fingolimod generuje

Publikacja	Porównywane technologie medyczne	Koszt inkrementalny	Inkrementalny efekt zdrowotny	Współczynnik opłacalności/ wniosek analizy
		5 lat: 29 550 EUR (130 185 PLN)		wyższe koszty
		20 lat: 41 593 EUR (183 242 PLN)		
<i>Szabo 2011</i>	fingolimod vs interferon beta-1a	n/d	0,03 QALY	fingolimod generuje korzystne efekty zdrowotne
<i>Verheggen 2011</i>	fingolimod vs natalizumab	1 rok: 1 699 EUR (7 485 PLN)	n/d	fingolimod generuje niższe koszty
		2 lata: 4 094 EUR (18 036 PLN)		
		10 lat: 20 218 EUR (89 072 PLN)		

Zródło: Opracowanie własne na podstawie publikacji podanych w tabeli. Wartości w PLN zostały policzone na podstawie średnich kursów Narodowego Banku Polskiego dla dolara amerykańskiego i euro z dnia 16.01.2012 (3,4798 USD/PLN; 4,4056 EUR/PLN)

Wyniki analizy *Szabo 2011* różnią się od wyników określonych niniejszym opracowaniu. Wskazać jednak należy rozbieżności pomiędzy tymi analizami: w mniejszym opracowaniu uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (dłuższy niż 5-letni czas modelowania uwzględniony w *Szabo 2011*) oraz zastosowano inną technikę analityczną. Z uwagi na fakt, iż wyniki opracowania *Szabo 2011* dostępne są wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego, w którym przedstawiono ograniczone informacje odnośnie do metodyki, trudno jest wskazać inne kryteria różniące niniejszą analizę oraz analizę *Szabo 2011*.

Biorąc pod uwagę wyniki innych analiz wnioskować można, iż fingolimod generuje wyższe koszty niż interferon beta, jednak jest technologią bardziej skuteczną niż interferon beta (wniosek potwierdzony również w niniejszej analizie odnośnie do interferonu beta-1a). Lek ten jest jednak technologią opłacalną względem natalizumabu. Nie odnaleziono publikacji umożliwiających porównanie fingolimodu względem braku terapii lekami immunomodulującymi.



## 21. Załączniki

### 21.1. Strategie wyszukiwania zastosowane w bazach Embase, Medline i Cochrane Library do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych

**Tabela 56.**

**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazach Embase i Medline (wyszukiwarka Ovid), wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR QoL OR "quality of life" OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index").af	709 323
#2	("multiple sclerosis" OR "sclerosis, disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex").af	114 535
#3	#1 AND #2	5 016
#4	(trial*).af	2 243 127
#5	#3 AND #4	1 487
#6	remove duplicates from #5	1 082

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 57.**
**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR QoL OR "quality of life" OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index").[All text]	48 030
#2	("multiple sclerosis" OR "sclerosis, disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex"). [All text]	3 039
#3	(trial) [All text]	700 673
#4	#1 AND #2 AND #3	424

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 58.**
**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazach Embase i Medline (wyszukiwarka Ovid) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("cost effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*).af	1 683 794
#2	("multiple sclerosis" OR "sclerosis, disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex").af	114 535
#3	("fingolimod" OR "fty720" OR "fty-720" OR "FTY720" OR "2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR gilenya).af	3 240
#4	#1 AND #2 AND #3	59
#5	remove duplicates from #4	55

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 59.**

**Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*) [All text]	48 030
#2	("multiple sclerosis" OR "sclerosis, disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex") [All text]	3 039
#3	("fingolimod" OR "ftv 720" OR "ftv-720" OR fingolimod OR "FTY720" OR "2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)-1,3-propanediol hydrochloride" OR gilenya) [All text]	80
#4	#1 AND #2 AND #3	2

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

Źródło: opracowanie własne

## 21.2. Słowa kluczowe zastosowane w bazach dodatkowych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

**Tabela 60.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	sclerosis AND multiple	20
#2	sclerosis AND multiplex	0
#3	sclerosis AND disseminated	0

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

\*AND rozumiane jako: "Choose Articles that satisfy – all of these" w opcjach Advanced Search

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 61.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CRD w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR QoL OR "quality of life" OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index") [Any Field]	9 541
#2	("multiple sclerosis" OR "sclerosis, disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminate" OR "sclerosis multiplex") [Any Field]	266
#3	#1 AND #2	85

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 62.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	multiple AND sclerosis	20
#2	sclerosis AND multiplex	0
#3	sclerosis AND disseminated	0

Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

'AND' rozumiane jako: "Choose Articles that satisfy – all of these" w opcjach Advanced Search

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 63.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CRD w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań**

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Mark ov OR "decision tree" OR economic* OR cost*) [Any Field]	18 490

Nr	Słowa kluczowe	Wynik
#2	("multiple sclerosis" OR "sclerosis, disseminated" OR "disseminated sclerosis" OR "sclerosis disseminated" OR "sclerosis multiplex") [Any Field]	266
#3	("fingolimod" OR "fty720" OR "fty-720" OR "FTY720" OR gilenya) [Any Field]	3
#4	#1 AND #2 AND #3	0
#5	#1 AND #2	68

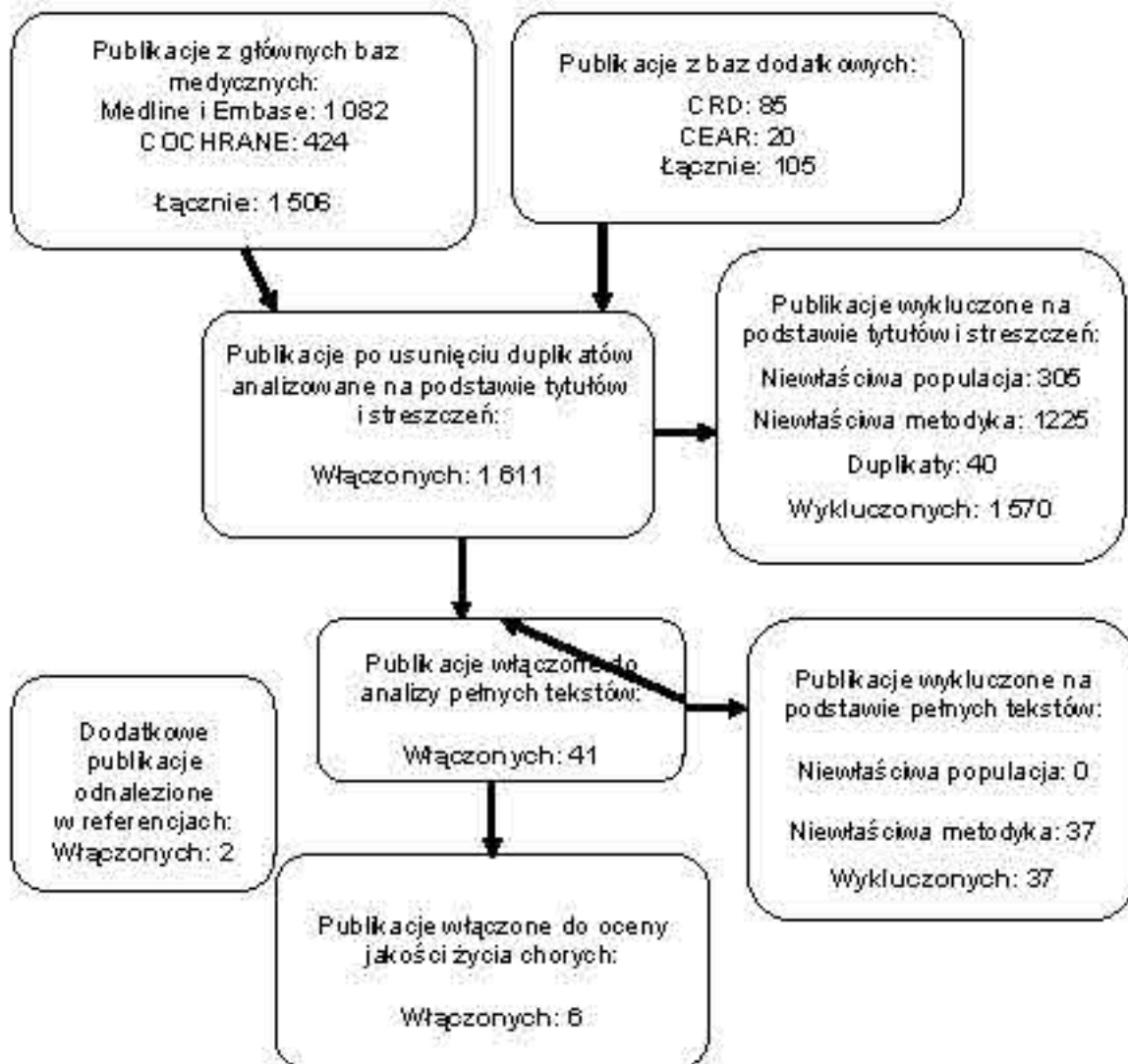
Data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2012

Źródło: opracowanie własne

### 21.3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego

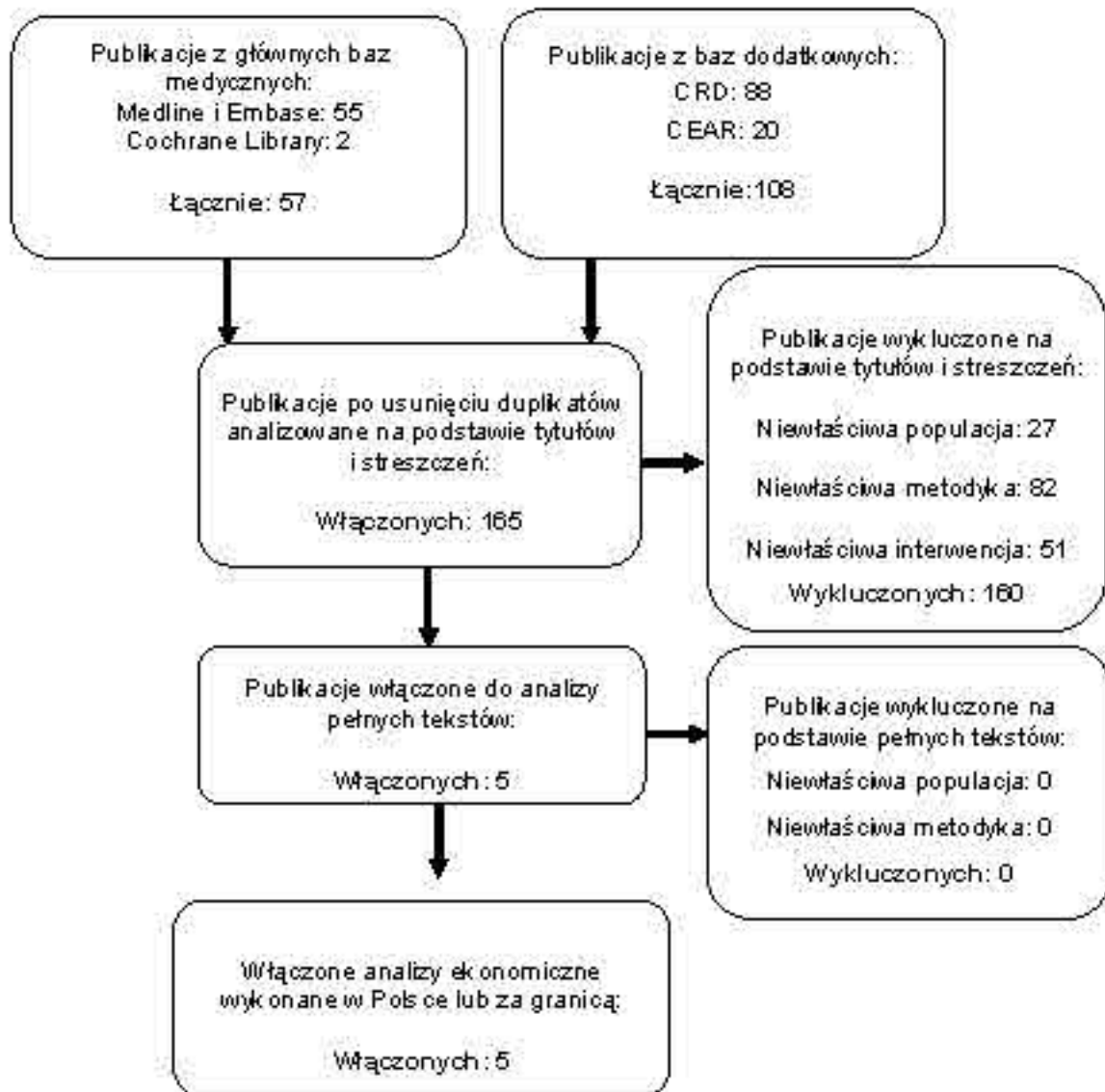
Rysunek 23.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [43]



**Rysunek 24.**
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**


Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [43]

## 21.4. Wyniki dotyczące poszczególnych podgrup chorych prezentowane z perspektywy płatnika publicznego

W rozdziale 7.1. wskazano na różną uzyskiwaną skuteczność kliniczną leczenia w zależności od specyfiki danej podgrupy chorych biorącej udział w badaniach *FREEDOMS 2010* i *TRANSFORMS 2010*. Grupy chorych zostały wyszczególnione ze względu na częstość występowania rzutów przed rozpoczęciem badania, liczbę ognisk demielinizacyjnych oznaczanych gadolinem lub w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania oraz ze względu na powodzenie wcześniejszej terapii leczenia<sup>17</sup>. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w każdej z wyszczególnionych podgrup, dla porównania fingolimodu względem braku DMT przedstawiono w tabelach poniżej (kolejno perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa poszerzona).

**Tabela 64.**

**Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem braku DMT z perspektywy płatnika publicznego**

grupa	opis grupy	inkrementalne QALY	ICUR (QALY/PLN)	ICUR (QALY/PLN)
grupa1	Chorzy leczeni przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	0,2918	██████	██████
grupa2	Chorzy leczeni przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	0,2978	██████	██████
grupa3	Chorzy, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia	0,2908	██████	██████

<sup>17</sup> Dokładna charakterystyka grup znajduje się w *Analizie klinicznej* [24].

grupa	opis grupy	inkrementalne QALY	ICUR (QALY/PLN)	ICUR (QALY/PLN)
	lub brak odpowiedzi na to leczenie			
grupa4	Chorzy leczeni interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	0,3007		
grupa5	Chorzy leczeni interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	0,3066		
grupa6	Chorzy, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	0,2978		
łącznie chorzy	Wszyscy chorzy uwzględnieni w analizie	0,2899		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny

Tabela 65.

**Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem braku DMT z perspektywy poszerzonej płatnika**

grupa	opis grupy	inkrementalne QALY	ICUR (QALY/PLN)	ICUR (QALY/PLN)
grupa1	Chorzy leczeni przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	0,2918	██████	██████
grupa2	Chorzy leczeni przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	0,2978	██████	██████
grupa3	Chorzy, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	0,2908	██████	██████
grupa4	Chorzy leczeni interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	0,3007	██████	██████
grupa5	Chorzy leczeni interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	0,3066	██████	██████
grupa6	Chorzy, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	0,2978	██████	██████
Łącznie chorzy	Wszyscy chorzy uwzględnieni w analizie	0,2899	██████	██████

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny

Na podstawie powyższych tabel można stwierdzić, że korzystniejsze wyniki (ICUR) niż dla całej uwzględnianej w analizie populacji chorych zaobserwowano w przypadku wszystkich wyszczególnionych podgrup łącznej populacji chorych branych pod uwagę w analizie.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) w każdej z wyszczególnionych podgrup, dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a przedstawiono w tabelach poniżej (kolejno w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie poszerzonej).

**Tabela 66.**

**Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a z perspektywy płatnika publicznego**

grupa	opis grupy	inkrementalne QALY	ICUR (QALY/PLN) uwzględniający koszty leczenia	ICUR (QALY/PLN) bez kosztów leczenia
grupa1	Chorzy leczeni przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	0,3945	██████████	██████████
grupa2	Chorzy leczeni przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	0,3945	██████████	██████████
grupa3	Chorzy, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	0,3945	██████████	██████████
grupa4	Chorzy leczeni interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczane gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	0,3989	██████████	██████████

grupa	opis grupy	inkrementalne QALY	ICUR (QALY/PLN) uw	ICUR (QALY/PLN)
grupa5	Chorzy leczeni interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	0,3990		
grupa6	Chorzy, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	0,3984		
Łącznie chorzy	Wszyscy chorzy uwzględnieni w analizie	0,3957		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny

**Tabela 67.**

**Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a z perspektywy poszerzonej płatnika**

grupa	opis grupy	inkrementalne QALY	ICUR (QALY/PLN)	ICUR (QALY/PLN)
grupa1	Chorzy leczeni przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	0,3945		
grupa2	Chorzy leczeni przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	0,3945		
grupa3	Chorzy, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub brak odpowiedzi na to leczenie	0,3945		

grupa	opis grupy	inkrementalne QALY	ICUR (QALY/PLN)	ICUR (QALY/PLN)
grupa4	Chorzy leczeni interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej jeden rzut choroby w poprzednim roku oraz co najmniej jedno ognisko demielinizacyjne oznaczone gadolinem lub co najmniej 9 ognisk demielinizacyjnych w obrazach T2-zależnych w momencie włączenia do badania	0,3989	██████	██████
grupa5	Chorzy leczeni interferonem przez rok poprzedzający rozpoczęcie badania, u których stwierdzono co najmniej tyle samo rzutów choroby w roku poprzednim co dwa lata wcześniej	0,3990	██████	██████
grupa6	Chorzy, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia interferonem lub brak odpowiedzi na to leczenie	0,3984	██████	██████
Łącznie chorzy	Wszyscy chorzy uwzględnieni w analizie	0,3957	██████	██████

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny

Na podstawie powyższych tabel (Tabela 66., Tabela 67.) można stwierdzić, że korzystniejsze wyniki niż dla całej uwzględnianej w analizie populacji chorych zaobserwowano w przypadku podgrup czwartej, piątej i szóstej.



## 22. Spis tabel

Tabela 1. Stany zdrowia i wartości funkcji użyteczności określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych na stwardnienie rozсіяne .....	20
Tabela 2. Średnia roczna częstość rzutów oraz średnia zmiana wyniku w skali EDSS w stosunku do wartości początkowych w okresie 12-miesięcy dla fingolimodu oraz braku DMT .....	25
Tabela 3. Średnia roczna częstość rzutów oraz średnia zmiana wyniku w skali EDSS w stosunku do wartości początkowych w okresie 12-miesięcy dla fingolimodu oraz interferonu beta-1a .....	26
Tabela 4. Koszt jednostkowy fingolimodu .....	41
Tabela 5. Koszt jednostkowy interferonu beta-1a stosowanego w terapeutycznym programie zdrowotnym .....	42
Tabela 6. Koszt interferonu beta-1a .....	43
Tabela 7. Roczny koszt monitorowania chorych leczonych w ramach <i>TPZ leczenia stwardnienia rozсіяnego</i> .....	44
Tabela 8. Dodatkowy koszt diagnozy i monitorowania chorych leczonych fingolimodem .....	46
Tabela 9. Średni koszt leczenia rzutu choroby w warunkach szpitalnych .....	47
Tabela 10. Średni koszt leczenia rzutu choroby w warunkach ambulatoryjnych .....	49
Tabela 11. Średni koszt leczenia rzutu choroby .....	50
Tabela 12. Roczne koszty leczenia rzutów choroby dla porównywanych technologii medycznych z perspektywy płatnika poszerzonej .....	50

---

Tabela 13. Roczne koszty leczenia rzutów choroby dla porównywanych technologii medycznych z perspektywy płatnika publicznego.....	50
Tabela 14. Przybliżone parametry funkcji kosztu leczenia objawów SM z perspektywy poszerzonej płatnika.....	53
Tabela 15. Roczne koszty leczenia objawów SM dla porównywanych technologii medycznych z perspektywy poszerzonej płatnika.....	54
Tabela 16. Przybliżone parametry funkcji kosztu leczenia objawów SM z perspektywy płatnika publicznego.....	54
Tabela 17. Roczne koszty leczenia objawów SM dla porównania technologii medycznych z perspektywy płatnika publicznego.....	54
Tabela 18. Przybliżone parametry funkcji kosztu pośredniego.....	56
Tabela 19. Roczne koszty pośrednie porównywanych technologii medycznych.....	57
<b>[REDACTED]</b>	
<b>[REDACTED]</b>	
Tabela 21. Koszy całkowite różniące oceniane technologie, związane z leczeniem SM, uwzględniane w analizie kosztów-żyteczności.....	58
Tabela 22. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny skuteczności interferonu beta, zastosowana w bazie Medline (wyszukiwarka PubMed), wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	61
Tabela 23. Chorzy wykluczeni z badania w trakcie leczenia interferonem beta.....	62
Tabela 24. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia.....	69
Tabela 25. Lata życia chorych na SM skorygowane o jakość określone w zależności od zastosowanej terapii w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (zarówno poszerzonej i publicznego).....	73

Tabela 26. Koszty inkrementalne w przypadku stosowania u chorych na SM fingolimodu zamiast braku DMT w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	74
Tabela 27. Koszty inkrementalne w przypadku stosowania u chorych na SM fingolimodu zamiast braku DMT w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego b [REDACTED] .....	75
Tabela 28. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	76
Tabela 29. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT z perspektywy poszerzonej płatnika [REDACTED] .....	76
Tabela 30. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT z perspektywy płatnika publicznego b [REDACTED] .....	77
Tabela 31. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z brakiem DMT z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego b [REDACTED] .....	77
Tabela 32. Lata życia chorych na SM skorygowane o jakość określone w zależności od zastosowanej terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej .....	78
Tabela 33. Koszty inkrementalne w przypadku stosowania u chorych na SM fingolimodu zamiast interferonu beta-1a oraz braku DMT w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej [REDACTED] .....	78
Tabela 34. Koszty inkrementalne w przypadku stosowania u chorych na SM fingolimodu zamiast interferonu beta-1a oraz braku DMT w dożywotnim	

horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej b [REDACTED]	78
Tabela 35. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a oraz brakiem DMT z perspektywy społecznej [REDACTED]	79
Tabela 36. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania fingolimodu z interferonem beta-1a oraz brakiem DMT z perspektywy społecznej b [REDACTED]	80
Tabela 37. Lista różniących kosztów i konsekwencji wynikających z leczenia chorych na SM w Polsce fingolimodem oraz chorych niestosujących terapii modyfikujących przebieg choroby [REDACTED]	80
Tabela 38. Lista różniących kosztów i konsekwencji wynikających z leczenia chorych na SM w Polsce fingolimodem oraz chorych niestosujących terapii modyfikujących przebieg choroby [REDACTED]	81
Tabela 39. Wartość ICUR w zależności od zmiany stopy dyskontowej [REDACTED]	82
Tabela 40. Wartość ICUR w zależności od zmiany stopy dyskontowej [REDACTED]	83
Tabela 41. Zmiana ICUR dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED]	88
Tabela 42. Zmiana ICUR dla porównania fingolimod vs brak DMT z perspektywy płatnika w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED]	92
Tabela 43. Zmiana ICUR dla porównania fingolimod vs interferon beta-1a w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED]	95

Tabela 44. Zmiana ICUR dla porównania fingolimod vs brak DMT z perspektywy płatnika w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy [REDACTED] .....	97
Tabela 45. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	100
Tabela 46. Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji stosowania fingolimodu [REDACTED] .....	112
Tabela 47. Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji stosowania fingolimodu [REDACTED] .....	117
Tabela 48. Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji stosowania interferonu beta-1a .....	122
Tabela 49. Analiza wrażliwości dla zestawienia kosztów i konsekwencji braku stosowania leków immunomodulujących .....	126
Tabela 50. Cena zbytu netto fingolimodu gwarantująca opłacalność kosztową w różnych wariantach stóp dyskontowych .....	132
Tabela 51. Cena zbytu netto za opakowanie fingolimodu gwarantująca opłacalność kosztową przy porównaniu z interferonem beta-1a w różnych wariantach analizy wrażliwości .....	133
Tabela 52. Cena zbytu netto za opakowanie fingolimodu gwarantująca opłacalność kosztową przy porównaniu z brakiem DMT w różnych wariantach analizy wrażliwości .....	134
Tabela 53. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania natalizumabu z interferonem beta-1a i brakiem DMT .....	138
Tabela 54. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla porównania octanu glatirameru i interferonu beta z brakiem DMT .....	139

Tabela 55. Wyniki innych analiz ekonomicznych dotyczących opłacalności fingolimodu w leczeniu chorych na rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozlanego.....	149
Tabela 56. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazach Embase i Medline (wyszukiwarka Ovid), wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	151
Tabela 57. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych, zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	152
Tabela 58. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazach Embase i Medline (wyszukiwarka Ovid) wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	152
Tabela 59. Strategia wyszukiwania użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowana w bazie Cochrane Library wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	153
Tabela 60. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	153
Tabela 61. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CRD w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	154
Tabela 62. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	154



---

Tabela 63. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CRD w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	154
Tabela 64. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem braku DMT z perspektywy płatnika publicznego .....	158
Tabela 65. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem braku DMT z perspektywy poszerzonej płatnika.....	160
Tabela 66. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a z perspektywy płatnika publicznego .....	161
Tabela 67. Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania fingolimodu względem interferonu beta-1a z perspektywy poszerzonej płatnika.....	162

## 23. Spis rysunków

Rysunek 1. Funkcja rocznego kosztu leczenia objawów SM z perspektywy poszerzonej płatnika.....	52
Rysunek 2. Funkcja rocznego kosztu pośredniego leczenia SM .....	55
Rysunek 3. Schemat zmiany punktów w skali EDSS w przypadku zastosowania terapii fingolimodem (w przyjętym okresie leczenia chorych) oraz braku DMT.....	67
Rysunek 4. Schemat zmiany punktów w skali EDSS w przypadku zastosowania fingolimodu oraz interferonu beta-1a w przyjętym okresie leczenia chorych.....	68
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu dla perspektywy społecznej [REDACTED] .....	103
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu dla perspektywy społecznej [REDACTED] .....	103
Rysunek 7. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem interferonu dla perspektywy społecznej [REDACTED] .....	104
Rysunek 8. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem interferonu dla perspektywy społecznej [REDACTED] .....	104
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	105
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem interferonu dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	105
Rysunek 11. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem interferonu dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	106

Rysunek 12. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem interferonu dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	106
Rysunek 13. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy społecznej [REDACTED] .....	107
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy społecznej [REDACTED] .....	108
Rysunek 15. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy społecznej [REDACTED] .....	108
Rysunek 16. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy społecznej [REDACTED] .....	109
Rysunek 17. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	109
Rysunek 18. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] .....	110
Rysunek 19. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy poszerzonej płatnika [REDACTED] .....	110
Rysunek 20. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania fingolimodu względem braku DMT dla perspektywy poszerzonej płatnika [REDACTED] .....	111
Rysunek 21. Analiza progowa dla współczynnika ICUR, w zależności od średniego kosztu za opakowanie fingolimodu, w przypadku porównania fingolimodu z brakiem DMT (PLN) .....	131

- Rysunek 22. Analiza progowa dla współczynnika ICUR, w zależności od średniego kosztu za opakowanie fingolimodu, w przypadku porównania fingolimodu z interferonem beta-1a (PLN)..... 131
- Rysunek 23. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych..... 156
- Rysunek 24. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą..... 157

## 24. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych (we współpracy z School of Health and Related Research – ScHARR, Uniwersytet w Sheffield). *Analiza kosztów-użyteczności terapii immunomodulujących w stwardnieniu rozsianym w Polsce*, Warszawa 2007
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 37/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „leczenie stwardnienia rozsianego przy wykorzystaniu produktu leczniczego natalizumab (Tysabri®)” w ramach programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego*
4. Biogen Idec Single Technology Appraisal (STA) Submission to The National Institute for Health and Clinical Excellence, *Natalizumab (Tysabri®) for the treatment of adults with highly active relapsing remitting multiple sclerosis*, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11701/36109/36109.pdf>, (data dostępu 20.01.2012 r.)
5. Charakterystyka produktu leczniczego interferon beta-1a (Avonex®)
6. Charakterystyka produktu leczniczego metyloprednizolone (Solu Medrol®), zamieszczona na portalu internetowym Centrum Informacji o Leku: <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/1159,solu-medrol.html> (data dostępu 30.01.2012)
7. Cohen JA., Barkhof F., Comi G., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*, *The New England Journal of Medicine* 2010, 362 (5):402-15

8. Cohen J., Montalban X., Pelletier J., i in., *Efficacy and safety of fingolimod in patients switched from intramuscular interferon beta-1a: results from the TRANSFORMS extension study*. 26-th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Conference from: 13.10.2010 to: 16.10.2010
9. Członkowska A. *Stwardnienie rozlane – współczesna diagnostyka i leczenia*. Praktyka Medyczna
10. Drieskens S., Moeremans K., *Belgian cost-utility analysis of gilenya (fingolimod) in the management of adults with active relapsing remitting multiple sclerosis*, Value in Health 2011, Conference: ISPOR 14th Annual European Congress Madrid Spain, Conference Publication: (var. pagings). 14 (7) (pp A323)
11. Farmaceutyczna Baza Danych Bazył; <http://bazył.karnet.waw.pl> (data dostępu 31.01.2012 r.)
12. FDA, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm> (data dostępu 09.01.2012 r.)
13. Gani R., Giovannoni G., Bates D., i in., *Cost-Effectiveness Analyses of Natalizumab (Tysabri®) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK*, Pharmacoeconomica 2008, 26(7): 617-627
14. Główny Urząd Statystyczny, *Mały rocznik statystyczny Polski 2011*, [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL\\_oz\\_maly\\_rocznik\\_statystyczny\\_2011.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_oz_maly_rocznik_statystyczny_2011.pdf) (data dostępu: 09.01.2012 r.)
15. Główny Urząd Statystyczny, *Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950 – 2011*. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_1634\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm) (data dostępu: 20.01.2012)



16. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Joensson B. Costs, Quality of Life and Disease Severity in Multiple Sclerosis - A Cross-Sectional Study in Sweden. *Eur J Neurol* 2001, 8(1): 27-35
17. Informator o umowach NFZ: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=2&dzialnr=1&artnr=1483> (data dostępu: 7.01.2011)
18. Jordy S., Tilbery C., Fazzito M., i in., *Immunomodulator therapy migration in relapsing remitting multiple sclerosis: a study of 152 cases*, *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2008, 66(1): 11-14
19. Kappos L., Radue EW., O'Connor P., i in., FREEDOMS Study Group, *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med.* 2010, Feb 4;362(5):387-401, Epub 2010 Jan 20
20. Kobelt G., Joensson L., Fredrikson S., *Cost-utility of interferon beta-1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis*, *Eur J Health Econom* 2003, 4: 50-59
21. Kobelt G., Berg J., Lindgren P., i in., *Cost and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis*, *Eur J Health Econ* 2006, 7: s5-s13)
22. Kobelt G., Berg J., Lindgren P. i in., *Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden*, *Multiple Sclerosis* 2008, 14: pp697-690
23. ██████████, *Fingolimod w leczeniu II linii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego u dorosłych – Analiza problemu decyzyjnego*, Warszawa 2011
24. ██████████, *Fingolimod w leczeniu II linii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozlanego u dorosłych – Analiza kliniczna*, Warszawa 2011

25. Loveman E., Green C., Kirby J., i in., *The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine for Alzheimer's disease*, <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1001.pdf> (data dostępu 23.01.2012)
26. Łobińska A., Stelmasiak Z., *Wybrane epidemiologiczne aspekty stwardnienia rozlanego w populacji miasta Lublina*, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2004, 35(5)
27. *Medycyna Praktyczna – portal dla lekarzy*, <http://www.pl>; (data dostępu: 24.01.2012)
28. NBP; [http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy\\_archiwum.html](http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursy_archiwum.html) (data dostępu 23.01.2012)
29. *Narodowy Program Leczenia Chorych ze Stwardnieniem Rozlanym na lata 2006-2008*. Ministerstwo Zdrowia, [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zalacznik\\_r\\_22.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik_r_22.pdf) (data dostępu 23.01.2012)
30. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r.*, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19077> (data dostępu 23.01.2012)
31. O'Day K., Meyer K., Miller R.M., i in., *Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis*, *Journal of Medical Economics* 2011, 14 (5): 617-627
32. Orlewska E., Mierzejewski P., Zaborski J., i in., *A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease*, *European Journal of Neurology* 2005, 12: 31-39
33. Orme M., Kerrigan J., Tyas D., i in., *The effect of disease, functional status and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*, *Value in Health* 2007, 10(1): 54-60

34. Pan F., Goh J., Wang C., i in., *Cost-minimization analysis of IFN $\beta$ -1B and fingolimod among multiple sclerosis patients in Germany*, Value in Health 2011, Conference: ISPOR 14th Annual European Congress Madrid Spain, Conference Publication: (var.pagings). 14 (7) (pp A329)
35. Paolillo A., Pozzilli C., Giugni E., i in., *A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with interferon-beta*, European Journal of Neurology 2002, 9: 645-655
36. Parkin D., Jacoby A., McNamee P., i in., *Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000, 68: 144-149
37. Parkin D., McNamee P., Jacoby A., i in., *A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis*, Health Technology Assessment 1998, 2(4)
38. Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia do Ministra Zdrowia w sprawie oszacowania populacji chorych oraz kosztów finansowania terapii chorych kwalifikujących się do Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia stwardnienia rozlanego, z dnia 1.12.2011 roku, [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/sma\\_struktura/docs/4677\\_progzdrowot\\_01\\_20111214.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/sma_struktura/docs/4677_progzdrowot_01_20111214.pdf)
39. Portaccio E., Zipoli V., Siracusa G., i in., *Long-term adherence to interferon  $\beta$  therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis*, European Neurology 2008, 59: 131-135
40. Projekt programu terapeutycznego: *Leczenie stwardnienia rozlanego fingolimodem po niepowodzeniu terapii interferonem beta*, materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny
41. *Projekt Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniający zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne*, opublikowany na stronie NFZ dnia 12.01.2012

42. Potemkowski A., *Analiza epidemiologiczna ogniska stwardnienia rozlanego na terenie byłego województwa szczecińskiego*, Przegl Epidemiol 2001; 55: 331-41
43. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych
45. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2011 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych – załącznik nr 12: *Leczenie stwardnienia rozlanego*
46. Ruggieri R., Settipani N., Viviano I., i in. *Long-term interferon- $\beta$  treatment for multiple sclerosis*, Neurological Sciences 2003, 24: 361-364
47. Stinnett A., Mullahy J., i in., *A New Framework for the Analysis of Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis*, <ftp://wilbur.eng.auburn.edu/pub/ezs0009/delta%20method/net%20health%20benefit.pdf> (data dostępu 15.01.2012)
48. Szabo S.M., Dembek C., Moore P., i in., *Estimating net health benefits of intramuscular interferon beta-1A and fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*, Value in Health 2011, Conference: ISPOR 14th Annual European Congress Madrid Spain, Conference Publication: (var.pagings). 14 (7) (pp A317)
49. Tablice trwania życia dla populacji generalnej w Polsce na rok 2009, [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_4721\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML.htm) (data dostępu 03.01.2011)
50. Ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
51. Verheggen B., Treur M., Groot M., *Cost minimization analysis of fingolimod compared to natalizumab in patients with relapse remitting multiple sclerosis in*

- the Netherlands*, Value in Health 2011, Conference: ISPOR 14th Annual European Congress Madrid Spain, Conference Publication: (var.pagings). 14 (7): (pp A323)
52. Von Rosenstiel., Hohlfeld R., Calabresi P., i in., *Clinical outcomes in subgroups of patients treated with fingolimod (FTY720) or placebo: 24-month results from FREEDOMS*. 26<sup>th</sup> Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Gothenburg, Sweden, 13-16 October 2010. Abstract No. P434
53. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne – Załącznik Nr 1g: *katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne*
54. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne – Załącznik Nr 1h: *Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych*
55. Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: *podstawowa opieka zdrowotna*
56. Zarządzenie Nr 81/2011/DOSZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: *ambulatoryjna opieka specjalistyczna*
57. Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne - Załącznik Nr 6: *Leczenie stwardnienia rozсіяnego*